



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**POSTPRANDIAL LİPEMİDE SERUM
PARAOKSONAZ 1 (PON1) AKTİVİTESİNİN
İNCELENMESİ**

Yahya ALTINKAYNAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON-2012



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**POSTPRANDIAL LİPEMİDE SERUM
PARAOKSONAZ 1 (PON1) AKTİVİTESİNİN
İNCELENMESİ**

Yahya ALTINKAYNAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM


TRABZON – 2012

ONAY SAYFASI

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

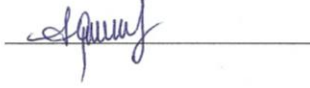
Prof. Dr. Asım ÖREM

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı



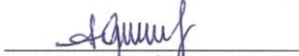
Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Yahya ALTINKAYNAK 'ın hazırladığı "Postprandial lipemide serum paraoksonaz 1 (PON1) aktivitesinin incelenmesi." başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Asım ÖREM



Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Asım ÖREM



Prof. Dr. Cihan ÖREM



Doç. Dr. Birgül V. KURAL



Tarih:25/06/2012

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih : 25.05.2012

Yahya ALTINKAYNAK

TEŞEKKÜR

“Postprandiyal lipemide, dolaşımdaki endotelial progenitor hücre (EPC) düzeyi” adlı proje kapsamında yürütülen ve tamamlanan bu çalışmada, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu projenin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, başta danışman hocam sayın Prof. Dr. Asım ÖREM ve şu an aramızda bulunmayan rahmetli hocamız Prof. Dr. Ekin ÖNDER ’e,

Yüksek lisans eğitimimde büyük ve sayısız emekleri olan Anabilim Dalımız öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Eşref Edip KEHA, Prof. Dr. Orhan DEĞER, Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU, Doç. Dr. Ahmet ALVER, Doç. Dr. Birgül V. KURAL, çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN hocama, Yrd. Doç. Dr. Ahmet MENTEŞE ’ye,

Proje kapsamında birlikte çalıştığımız ve büyük emekleri olan bölümümüz Arş. Gör. Buket AKCAN ’a, gönüllülerden kan alma aşamasında yardımcı olan Arş. Gör. Müge KOPUZ ’a ve çalışmaya katılan tüm gönüllülere,

Teknik destek ve yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı ’nda bulunan bütün arkadaşlarıma ve tüm KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsünde bulunan personele,

Eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen aileme, amcam Erdoğan ALTINKAYNAK ’a, Zekeriya ŞAHİN ve ailesine sonsuz ve yürekten teşekkür ederim.

Yahya
ALTINKAYNAK

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2010 114 001.3

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER, KISALTMALAR ve FORMÜLLERDİZİNİ	ix
1.ÖZET	1
2.SUMMARY	2
3.GİRİŞ ve AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Koroner Arter Hastalığı	6
4.1.1. Ateroskleroz	6
4.1.2. Aterogenezde Temel Basamaklar	7
4.1.3. Ateroskleroz Başlangıcına Yönelik Hipotezler	10
4.1.4. KAH Gelişimine Etki Eden Risk Faktörleri	11
4.1.5. Koroner Arter Hastalıklarında Lipid ve Lipoproteinlerin Rolü	12
4.2. Lipoproteinler ve Genel Özellikleri	13
4.2.1. Şilomikronlar	14
4.2.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein	14
4.2.3. Orta Yoğunluklu Lipoprotein	14
4.2.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein	15
4.2.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein	15
4.2.6 HDL 'nin oksidasyonu	17
4.3. Paraoksonaz (PON)	17
4.3.1. Paraoksonaz genleri	18
4.3.2. Paraoksonaz 1 (PON1)	19
4.3.2.1. PON1 ve HDL	20
4.3.2.2. PON1 Fonksiyonları	22
4.3.2.3. Diyetle Alınan Lipid İçeriğinin PON1 Üzerine Etkisi	23
4.3.2.4. PON1 Polimorfizmi ve PON1 aktivitesine etkisi	25

4.3.2.5. PON1 Substratları ve Aktivitesi	25
4.3.2.5.1 Paraoksonaz Aktivitesi	26
4.3.2.5.2 Arilesteraz Aktivitesi	27
4.3.2.5.3. Laktonaz Aktivitesi	27
4.4. Postprandiyal Lipemi ve Aterogenez	29
4.5. Postprandiyal Lipemi ve PON	32
5. GEREÇ VE YÖNTEM	33
5.1. Gereç	33
5.1.1. Kullanılan Cihazlar, Aletler, Kimyasallar ve Malzemeler	33
5.2. Yöntem	34
5.2.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması	34
5.2.2. Oral Trigliserid Tolerans Testi Uygulaması	35
5.2.3. Lipid Parametrelerin Ölçülmesi	35
5.2.4. Serum Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Tayini	36
5.2.5. Serum Arilesteraz Enzim Aktivitesi Tayini	37
5.2.6. Serum Laktonaz Enzim Aktivitesi Tayini	38
5.2.7. Biyokimyasal Parametrelere Ait indekslerin ve Oranların Hesaplanması	39
5.3. İstatistiksel Analizler	39
6. BULGULAR	40
6.1. Gönüllülere Ait Parametrelerin Ortalama Değerleri	40
6.2. PPL Sıralamasına Göre Sınıflandırılan Üç Gruptaki Kişilerin Verileri	46
6.2.1. Kadınlardaki Grupların Verileri	46
6.2.2. Erkeklerdeki Grupların Verileri	49
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	55
8. KAYNAKLAR	63
9. EKLER	74
9.1. Ek1. Bilgi Formu	74
9.2. Ek2. Onam Formu Örneği	75
10. ETİK KURUL ONAYI	77
11. ÖZGEÇMİŞ	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Ateroskleroz süreci	10
Şekil 2. HDL metabolizmasının özeti	14
Şekil 3. Büyüklük ve yoğunluklarına göre lipoproteinler	15
Şekil 4. PON1 in üç boyutlu moleküler yapısı	20
Şekil 5. HDL ye bağlı PON1 yapısı ve şekli	21
Şekil 6. PON1 ‘in okside LDL ve makrofajlarla etkileşim yolu	22
Şekil 7. PON1 tarafından Paraoksonun enzimatik hidrolizi	26
Şekil 8. PON1 ‘in okson metabolitlerinin hidrolizi	26
Şekil 9. Sinir gazlarının PON1 tarafından hidrolizi	27
Şekil 10. PON1 arilesteraz aktivitesi	27
Şekil 11. PON1 ‘in laktonaz aktivitesi ve peroksidaz aktivitesi	28
Şekil 12. PON1 laktonaz aktivitesi ve substratlarından bazıları	28
Şekil 13. Homosistein tiyolakton oluşu	29
Şekil 14. Paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana değişimi	42
Şekil 15. Arilesteraz enzim aktivitesinin zamana değişimi	43
Şekil 16. Laktonaz enzim aktivitesinin zamana değişimi	44
Şekil 17. Serum TG düzeylerinin zamana bağlı değişimi	45
Şekil 18. Kadınlarda paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi	47
Şekil 19. Kadınlarda arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi	48
Şekil 20. Kadınlarda laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi	49
Şekil 21. Erkeklerde paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi	52
Şekil 22 Erkeklerde arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi	53
Şekil 23. Erkeklerde laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi	54

KISALTMALAR, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ**Kısaltmalar**

AUC	Trigliserid Seviyesi Eğrisi Altında Kalan Alan
CETP	Kolesterol Ester Transfer Proteini
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HDL-K	HDL kolesterol
HL	Hepatik Lipaz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL-K	LDL kolesterol
PPD	Postprandial Dislipidemi
PPL	Postprandiyal Lipemi
LPL	Lipoprotein Lipaz
OTTT	Oral Trigliserid Tolerans Testi
oLDL	Okside LDL
PON	Paraoksonaz
PPL	Postprandiyal Lipemi
SR-BI	Scavenger Reseptör Sınıf B tip I
ŞM	Şilomikron
TG	Trigliserid
BMI	Vücut Kütle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ÖZET

Postprandial lipemide serum paraoksonaz 1 (PON1) aktivitesinin incelenmesi

Kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak değerlendirilen postprandiyal dislipidemi (PPD) pek çok biyokimyasal parametrenin değişimi ile sonuçlanır. Özellikle artmış trigliserid (TG) düzeyleri, azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri PPD'ye eşlik etmektedir. Paraoksonaz-1 (PON1) HDL yapısında bulunur. PON1, HDL ve LDL'yi oksidasyondan koruyarak aterosklerotik lezyonlardaki oksidatif stresi azaltır. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı kişilerin oral trigliserid tolerans testine (OTTT) verdikleri cevap göz önünde bulundurularak PON1 enziminin paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerini değerlendirmektir. Çalışma grubu yaşları 18-55 arasında değişen 45 kadın ve 51 erkek olmak üzere toplam 96 sağlıklı bireyden oluşmaktadır. Çalışma grubu, açlık ve yüksek yağlı diyet (OTTT) sonrası 2, 4 ve 6'ncı saatlerdeki TG seviyeleri kullanılarak hesaplanan eğri altındaki alan (AUC) değerlerine göre üç gruba ayrıldı. PON1 enzim aktiviteleri ve diğer parametreler OTTT cevabı düşük olan grup ile yüksek olan grup arasında karşılaştırıldı. Erkeklerde üst grup ile alt grup karşılaştırıldığında, aterojenik lipid profili; artmış total kolesterol ve LDL-K ile azalmış HDL-K düzeyleri gözlemlendi. PON1 enzim aktiviteleri spektrofotometrik metodlarla belirlendi. PON1 laktonaz aktivitesi erkeklerde kadınlara göre anlamlı düşük bulundu ($P<0.05$). Öte yandan PON1 laktonaz aktivitesi her iki cinste de OTTT süresince zamana bağlı olarak artış gösterdi. Kadınlarda üst grupta PON1 arilesteraz aktivitesi alt gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($P<0.022$).

OTTT cevabı yüksek olan gruptaki kişilerin aterojenik lipid profiline sahip oldukları sonucuna varıldı. PON1 enzim aktiviteleri genel olarak postprandial dönemde OTTT boyunca artarak farklı cevaplar gösterdi. Bu artış bu dönemde artan oksidan stres ile ilişkili olabilir. Gözlenen tüm bu değişiklikler, özellikle OTTT cevabı bozulmuş erkeklerde, aterojenik eğilimin artışı ile ilgili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Arilesteraz, Dislipidemi, Laktonaz, PON1 enzim aktivitesi, Yüksek Yağlı Diyet

SUMMARY

Investigation of serum paraoxonase 1 (PON1) activity in postprandial lipemia

Postprandial dyslipidemia (PPD) considered as a risk factor for cardiovascular diseases results in alteration of many biochemical parameters. Especially, increasing triglyceride levels accompanied with decreasing high density lipoprotein (HDL) levels were associated with PPD. Paraoxonase-1 (PON1) is present in HDL structure. PON1 decreases the oxidative stress in atherosclerotic lesions by preventing the HDL and LDL against to oxidation. The aim of the present study is to determine PON1 enzyme activities by measuring paraoxonase, arylesterase and lactonase activities in healthy subjects after oral triglyceride tolerans test (OTTT) by considering OTTT response. Study group included 96 healthy subjects (45 female and 51 male with age range of 18-55 years). Study group was divided into three groups according to the area under curve (AUC) values calculated by using triglyceride levels at the fasting state and at 2nd, 4th and 6th hours after the high fat diet (OTTT). PON1 enzyme activities and other parameters in lower OTTT response group were compared to that of the upper group. Atherogenic lipid profile, increased total cholesterol and LDL-C and decreased HDL-C levels, was observed in subjects with the upper group men when compared to the lower group. PON1 enzyme activity levels were determined by spectrofotometric methods. PON1 lactonase activity was significantly lower in men than that of women ($P<0.05$). On the other hand, PON1 lactonase activity showed time-depended increase during OTTT in both sex. PON1 arylesterase activity in subjects with the upper group was significantly higher than that of the lower groups ($P<0.022$) in women.

It was concluded that, subjects with upper response group to OTTT had atherogenic lipid profile. PON1 enzyme activities showed different response, generally by increasing, in postprandial period during OTTT. It may be related to response to increased oxidant stress in this period. All these observed changes may be associated with some degree increased atherogenic tendency, especially in men with disturbed response to OTTT.

Key Words: Arilesterase, Dyslipidemia, High fat diet, Lactonase, PON1 enzyme activity.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalıkları (KAH), tüm dünyada mortalite ve morbiditenin gittikçe artış gösteren en büyük nedeni olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar, dünyada KAH'dan ölüm oranınının 1990 yıllarında %28.9 iken 2020 itibariyle bu oranın %36 ya yükseleceğini öne sürmektedir (1).

KAH, özellikle batı ülkelerdeki insanların yarısından fazlasının ölüm nedeni olarak belirlenmiştir. Koroner aterosklerotik plak, iskemiye yol açabilir ve bu arter içi lezyonlara trombus eklenmesiyle miyokard infarktüsü gelişebilir. Tek başına miyokard infarktüsü ABD'deki ölüm vakalarının %20–25 inden sorumlu tutulmaktadır (2). Türkiye'de ise iki milyon kadar koroner arter hastasının bulunduğu ve yılda yaklaşık 160 bin kadar kişinin ölüm nedeninin koroner kalp hastalığı olduğu tahmin edilmektedir (3).

Kan lipid düzeyi ile KAH gelişimi arasında yakın ilişki olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Ayrıca yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)'in KAH gelişme riskini azaltıcı etkileri olduğu, buna karşın, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol konsantrasyonlarının bu hastalıklara sahip bireylerde arttığı gözlemlenmiştir (4). Koroner arter duvarlarında oluşan aterom plağı ile serum kolesterol, trigliserid (TG) ve LDL'nin plazma seviyelerinin yüksek olması arasında paralel bir uyum gözlenmektedir. Özellikle plazma LDL kolesterol seviyesinin azalmasının ateroskleroz ilerlemesini inhibe edici ve hatta aterom plağında gerilemenin görüldüğü rapor edilmiştir (5). Kolesterol metabolizmasında LDL/HDL kolesterol oranının önemli rolü olduğu düşünülmektedir (6).

HDL özellikle ters yönde kolesterol taşınımıyla koruyucu özellik göstermektedir. Bunun yanında HDL'nin endotelial nitrik oksit metabolizması üzerine olumlu etkisi vardır. İnflamasyon ve tromboz oluşumunu önleme ve adezyon moleküllerinin sentezini azaltıcı etkileri vardır (7). HDL'nin bu etkilerinin yanında antioksidan etkisinin de bulunduğu ve bu etkisinin büyük bir kısmını yapısında bulunan paraoksonaz-1 (PON1) enzimi ile gerçekleştirdiği bilinmektedir (8). PON1'in KAH ve lipoprotein

metabolizmasıyla yakından ilişkili olması ve oksidatif hasara karşı antioksidan özellikleri dikkat çekici olup yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (8).

HDL'nin antioksidan kapasitesinin primer belirleyicisi olarak düşünölen PON1, spesifik olarak LDL ve HDL'deki okside lipidleri hidroliz ederek lipoproteinleri oksidasyondan korur, dolayısı ile aterosklerotik lezyon gelişimini azaltır (8, 9).

Postprandiyal lipidemi (PPL), KAH için bir risk faktörü olarak değeriendirilmektedir (10). PPL'de özellikle artmış trigliserid ve oksidatif stres düzeylerinin buna neden olduğu ve LDL oksidasyonu sırasında PON1'in aktivitesinde azalma olduğu ileri sürölmüştür (11, 12).

Çalışmamızda sağlıklı kişilerde PPL düzeyleri yüksek olanlarla düşük olanlar arasındaki PON1 düzeylerini tespit etme amacıyla, 18-55 yaş arası, 96 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Bu kişileri, uygulayacağımız oral trigliserid tolerans testine (OTTT) verdikleri cevaba göre üç eşit gruba ayırıp, alt ve üst gruptaki PON1 enzim aktivite değerişikliklerini ve bu değerişikliklerin postprandiyal dönemde zamana bağılı olarak nasıl geliştiğı belirlenecektir.

Farklı PPL düzeylerine sahip olan bireyler arasındaki enzim aktivitelerini değeriendirerek KAH gelişim riski ile muhtemel ilişkisi literatüre bağılı olarak değeriendirmek hedeflenmiştir. Özellikle, PPL'de PON1 enziminin; paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz enzim aktivitelerinin üçünün birlikte değeriendirilmesi ve farklı PPL cevabı olan sağlıklı bireylerdeki PON1 enzim aktivite düzeyleri bu çalışma ile ilk olarak ortaya konulacaktır. Ayrıca çalışma kapsamında, serum HDL-K, LDL-K, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile olan ilişkilerini de değeriendirmek hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), miyokard hücrelerinin beslenmesini sağlayan koroner arterlerin, çeşitli nedenler sonucu fonksiyonunun bozulmasıyla ortaya çıkan kardiyovasküler sistem hastalığı olarak tanımlanır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de KAH en sık görülen ölüm nedenidir. Ateroskleroz, bu ölüm vakalarının %99'u gibi ciddi bir oranla en önde gelen KAH nedenidir. Bu nedenle KAH yerine özellikle aterosklerotik kalp hastalıkları, iskemik kalp hastalığı gibi terimler de sıkça kullanılmaktadır (13).

4.1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, karmaşık bir inflamatuvar-fibroproliferatif yanıt olarak ortaya çıkan, özellikle serum aterojenik lipoprotein birikiminin önemli etkisiyle, arter intimasında yağ birikimi ile başlayan, ilerleyen ve burada daralmayla sonuçlanan patolojik bir süreçtir (14). Oluşan aterom plağının içeriği, ekstrasellüler lipid, köpük hücrelerindeki lipid ve düz kas hücreleri tarafından sentezlenen kollajen içeriği gibi bileşenler plaklar arasında farklılık gösterebilir. Köpük hücreleri, genellikle monositlerin arter lümeninden plak içine girerek makrofajlara dönüşmesi ve makrofajlarında lipid damlacıklarıyla dolması sonucu oluşur (15).

Ateroskleroz, erken yaşlarda arter duvarında yağlı bir çizgilenme olarak başlayan bir süreçtir. Yağlı çizgilenme, arterin intima tabakasına doğru LDL geçişi ile başlangıç gösterir. LDL'nin intima tabakasında birimini kolaylaştıran faktörlerin başında oksidatif faktörler, endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ve özellikle oksidatif stres altında lipoproteinlerin meydana gelen değişiklikler olduğu belirtilmektedir. LDL'nin oksidatif değişikliğe uğrayarak okside LDL oluşumuna yol açan faktörlerin başında makrofajlar, damar endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından üretilen serbest radikallerin olduğu kabul edilmektedir. Okside olmuş LDL, monosit adezyon proteini, monosite kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve granülosit-monosit koloni-uyarıcı faktörlerin (GM-CSF) salınımına yol açar ve mononükleer hücrelerin (lökositler vs.) de katılması ve düz kas hücrelerinin migrasyonu ile yağlı

çizgilenme artık daha büyük ve patolojik aterosklerotik plaklar haline gelmektedir (16, 17).

4.1.2. Aterogeneizde Temel Basamaklar

4.1.2.1. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel disfonksiyonu, inflamasyon varlığında ve/veya yüksek düzeydeki okside LDL partiküllerinin varlığında meydana gelmektedir (18). Fonksiyonu bozulan endotel hücresi koruyucu etkinliğini kaybeder ve bununla birlikte endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur, proinflamatuvar ve büyüme teşvik edici maddeleri üretmeye başlar (19).

4.1.2.2. LDL Oksidasyonu

Dolaşımdaki LDL, özellikle kronik hiperlipidemide endotel hücrelerinden meydana gelen koruyucu engeli aşarak endotelin alt kısmında birikmeye başlarlar ve subendotelial matriksinde bulunan glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar LDL'nin birikiminde etkin rol oynar. İntimada biriken LDL burada Oksidasyonu maruz kalır. LDL ye spesifik reseptörü olmayan makrofajların okside olmayan normal LDL'yi fagosite etme hızı minimal seviyededir. Damar intima matriksinde biriken LDL'nin oksidasyonu, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan serbest radikallerce gerçekleştirilir. LDL yapısında bulunan apolipoproteinB-100 (apoB-100) 'ün yapısı ilk zamanlarda değişmemiştir ve LDL bu haliyle, "çok az değiştirilmiş LDL" (mmLDL) olarak adlandırılır. Makrofajların toplayıcı reseptörlerinin LDL gibi mmLDL'yi de tanımadıklarından dolayı köpük hücre oluşumuna katılmazlar. Fakat mmLDL, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) sentezini aktive ederek LDL birikmiş bölgeye daha çok monosit gelmesini sağlar. LDL'nin intimada kalış süresi ile oksidasyonu arasında doğru bir orantı vardır ve okside olmuş LDL'de (oLDL) artık apoB-100 değişmiştir ve bu lipoprotein de MCP-1 gibi kemotaktik maddelerin salınımını teşvik ederek monositlerin bu bölgeye göçünü artırır. ApoB-100 ün değişen yapısı, artık oLDL'nin, makrofajların çöpçü reseptörleri tarafından tanınmasını ve fagosite edilmesine yol açar. Makrofajlarca alınan oLDL, kolesterol birikmesine,

makrofajların fonksiyonlarını kaybetmesine ve köpük hücrelerinin oluşumuna yol açar (20, 21).

Okside LDL'nin aterogenezdaki fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir (22, 23);

- Endotel ve düz kas hücrelerine zarar verici etki gösterir.
- Dolaşımda bulunan monositler için kemotaktik etkiye sahiptir.
- Oluşan aterom plak içindeki makrofajların hareketliliğini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve birikiminde etkin role sahiptir.
- Sitokinlerin ve bazı büyüme faktörlerinin sentezini artırır.
- Antikor oluşumunu tetikleyici etkiye sahiptir.

4.1.2.3. Köpük Hücre Oluşumu

LDL'nin apoB-100 proteininin okside olmamış hali olan modifiye LDL (mmLDL)'nin oluşumu ve aterosklerozdaki rolünden yukarıda bahsedilmişti. Oluşan mmLDL daha sonra makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve yağ asitleri oksidasyon ürünü olan malondialdehit'in (MDA) etkisiyle ileri oksidasyona uğrar. MDA, apoB proteininin lizin rezidülerine etki ederek LDL'nin makrofaj toplayıcı reseptörlerince daha iyi tanınmasına neden olur. Böylece makrofajlar okside LDL'leri fagositoz ile alıp parçalarlar ve LDL yapısında bulunan yağları başlıca kolesterol esterleri halinde depolarlar. Kolesterol sentez ve yıkım regülasyon mekanizmasına sahip olmayan makrofajlar fonksiyonlarını kaybederek köpük hücreleri olarak adlandırılan kalıntılar meydana gelir. Oluşan köpük hücreleri, inflammatuar sitokinlerin ve prokoagülan faktörlerin salınımını teşvik eder (24-27).

4.1.2.4. Lipid Çekirdeği Oluşumu

Gelişen aterom plağındaki makrofaj sayısının kontrolsüz olarak artmasına cevaben oluşan immün cevabın hücre ölümü olarak geliştiği ve böylece makrofajlardan arta kalan lipid çekirdeğinin oluştuğu düşünülmektedir. İlerlemiş aterosklerozda gözlemlenen hücre ölümleri de bu görüşü desteklemektedir (28). Lipid çekirdek, intimada gelişen, kolesterol ve hücre yıkım ürünlerinden oluşan boşluğu yapı olarak tarif edilebilir.

4.1.2.5. Fibröz Kapsül Oluşumu

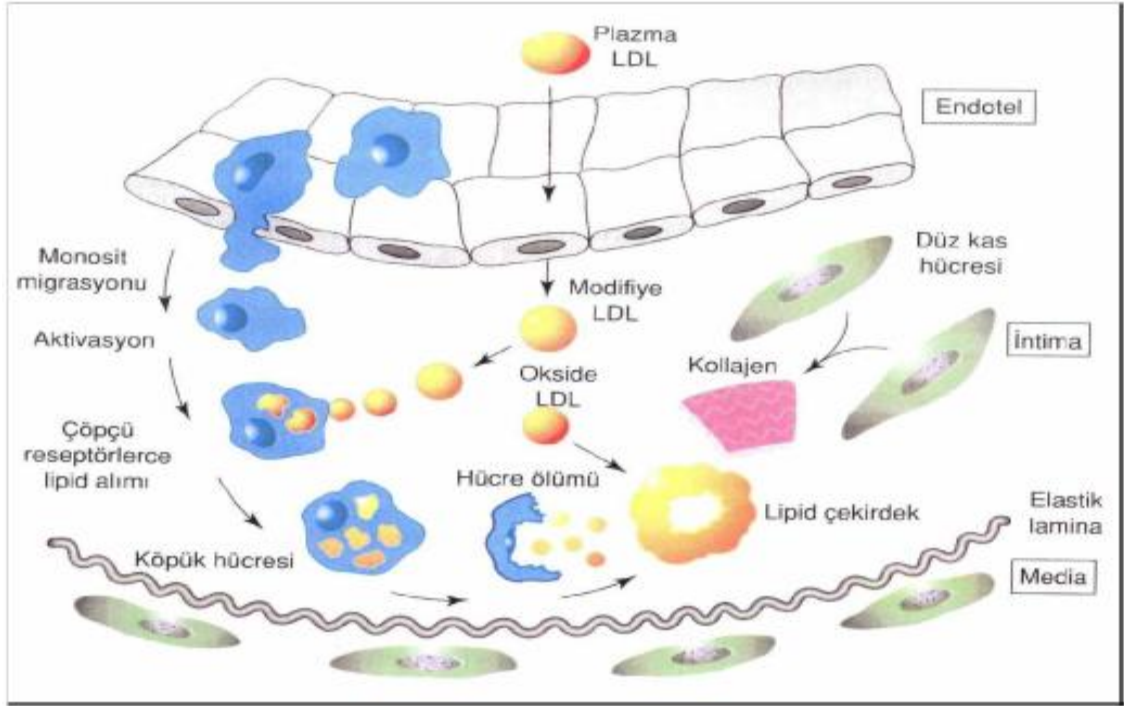
Gelişen ateroskleroz lezyonu zamanla, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerinin düz kas hücrelerine etkisiyle oluşan proliferasyon ve bu hücrelerin medyaya migrasyonuna yol açar ve fibröz kapsül oluşumunu başlatırlar. Bu faktörler aterojenik potansiyeli olan neredeyse her hücre tarafından üretilebilmektedir (29). Lipid çekirdek ve bu çekirdeğin etrafındaki fibröz yapıdan oluşan bu lezyona “fibroaterom” adı verilmektedir. Fibroateromdaki lipid çekirdek ve fibröz tabakanın miktarı komplikasyon oluşumunun derecesini belirleyen asıl etkidir (30).

4.1.2.6. İmmün Yanıt Oluşumu

Oluşan aterom plaklarında B ve T-lenfositlerin bulunduğu gösterilmiş ve bu hücrelerin görevlerinin düz kas hücresi proliferasyonunu düzenlemek olduğu, ayrıca okside LDL'ye karşı antikor ürettikleri belirtilmektedir. Bu antikorların plazma düzeyi aterosklerotik aktivite hakkında bilgi verici olabilmektedir (31).

4.1.2.7. Plak Damarlanması

İntimal kalınlaşmayı takiben, normalde damar bulunmayan bir yapıdaki medyada, adventisya tabakasından lezyonun taban kısımlarına doğru uzanan damarlar oluşturulur. Oluşan yeni damarların monositlerin plağa ulaşımı için sunulan alternatif bir yol olduğu düşünülmektedir (32). Temel ateroskleroz süreci Şekil 1'de kısaca özetlenerek şematize edilmiştir.



Şekil 1. Ateroskleroz süreci (Davies'den, 33).

Plazmadaki LDL intimaya girer, modifiye olur ve endotelde monosit göçü başlar, intimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından alınarak köpük hücreleri oluşur, makrofaj ölümüyle, lipid çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matriksinde sentezi uyarırlar.

4.1.3. Ateroskleroz Başlangıcına Yönelik Hipotezler

Bugün hala aterosklerotik sürecin tam olarak nasıl başladığı anlaşılamamıştır. Aterosklerozun meydana geliş mekanizmasında gerçekleşen kompleks olayları izah etmeye yönelik üç farklı hipotez savunulmaktadır (34).

- Hasara yanıt hipotezi
- Tutulmaya (retansiyona) yanıt hipotezi
- Oksidatif modifikasyon hipotezi

4.1.3.1. Hasara Yanıt Hipotezi

Ateroskleroz oluşumunun başlangıcına yönelik en fazla kabul gören görüş, Ross tarafından ileri sürülen hasara yanıt görüşüdür (35). Temel başlangıç endotel hasarıdır, hasar gören endotelde lökosit ve trombositlerin adezyonu artar ve prokoagulan bir çevre oluşur. Sitokinler ve vazoaaktif ajanlarla birlikte büyüme faktörleri salgılanır. Böylece intima içerisine düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu ile birlikte inflamatuvar cevap artar. İnflamatuvar cevap makrofajlarında intimaya göç etmesini ve

okside LDL partiküllerini fagosite etmeleriyle birlikte köpük hücre oluşum sürecini başlatır. İlerleyen köpük hücre oluşumu proteolitik enzimlerinde salınmasını ve hücrel nekroz olayını tetikler. Otokatalitik olarak büyüyen ve genişleyen lezyon, damar lümenine doğru ilerleyerek kan akışını sınırlandırır (34).

4.1.3.2. Retansiyona Yanıt Hipotezi

Özellikle yüksek kolesterol, obezite, diyabet ve postprandiyal dislipideminin içinde bulunduğu durumlarda daha etkin gerçekleşen subendotelyal lipoprotein retansiyonunun ateroskerozu başlatan en önemli olay olduğunu savunan hipotezdir. Arter duvarıyla yakın etkileşimde bulunan ve başta LDL olmak üzere yapısında apoB100 apolipoproteini bulunduran lipoproteinlerin damar duvarında birikiminin inflamatuvar etkiyi başlattığı ve lezyon gelişim sürecini tetiklediği düşünülmektedir (34).

4.1.3.3. Oksidatif Modifikasyon Hipotezi

Goldstein ve arkadaşları tarafından öne sürülmüş olan oksidatif modifikasyon hipotezi, modifiye olmuş okside LDL varlığında, makrofajların köpük hücreye dönüşmesi ile aterosklerozun geliştiğini belirtmektedir. Okside LDL, invitro olarak geliştirilen düz kas hücre kültüründe ve endotel hücrelerinde monosit kemotaktik protein-1'in (MCP-1) sentezini arttırdığı belirtilmiş ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir (34).

Modifiye olmuş oLDL'nin endotel hücreleri için sitotoksik olduğu da belirtilmiştir (36).

4.1.4. KAH Gelişimine Etki Eden Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalara göre 200'den fazla risk faktörünün KAH gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir (37).

KAH oluşumunda % 99 etiyolojik neden aterosklerozdur. KAH gelişiminde beslenme alışkanlıkları önemli bir yere sahiptir (38). Bu nedenle ateroskleroz gelişimine etki eden risk faktörleri aynı zamanda KAH içinde geçerli olan risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (37, 39, 40). Ateroskleroz gelişimine yol açan bazı önemli risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (41).

Tablo 1. Ateroskleroz oluşumunu tetikleyen risk faktörleri (Çiftçi'den, 41).

Risk Faktörleri
-Total kolesterol veya LDL kolesterol düzeyi yüksekliği
-Düşük HDL kolesterol düzeyleri
-Hipertansiyon
-Diyabetes Mellitus
-Aile Öyküsü
-Sigara ve alkol kullanımı
-Yaş
-Cinsiyet
-Obezite
-Menapoz, östrojen ve oral kontraseptifler
-Fiziksel inaktivite
-Psikolojik, sosyal, kültürel ve yapısal faktörler
-Prostaglandinler ve endotelial faktörler
-Bazı eser elementler (çinko, bakır)
-Suyun sertliği
-Hiperkalsemi
-Hiperkoagulabilite / Hiperfibrinojemi
-Vazektomi
-Kahve tüketimi
-Hiperürisemi
-Kalp transplantasyonu
-Hiperhomosisteinemi
-İnflamasyon (C reaktif proteinin artması ile gösterilir)

4.1.5. KAH Gelişiminde Lipid ve Lipoproteinlerin Rolü

KAH gelişiminde özellikle kolesterolün rolü 1913 yılında belirlenmiş ve ilerleyen dönemde yapılan çalışmalarda KAH gelişiminde en önemli faktörün, dolaşımdaki lipidlerin taşınımı olduğu ileri sürülmüştür (39, 40). Lipidlerin absorpsiyonu, serumdaki miktarı ve taşınımı gibi metabolik ve fizyolojik olayların bozulmasıyla görülen kan lipid ve lipoprotein bozukluklarına dislipidemi adı verilmektedir. Türkiye 'de ortalama 8 milyon kadar insanın dislipidemik olduğu ileri sürülmektedir (40, 41).

Ateroskleroz gelişiminde başlangıç olarak belirtilen yağ ve kolesterolün arterial intima tabakasında LDL vasıtasıyla birikmesidir. Tüm ApoB içeren lipoproteinlerin aterom plak oluşumunda etkili olmasının yanında asıl etkin rol oynayan lipoproteinler

LDL ve orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) yapısındaki partiküllerdir. HDL, LDL ve IDL'nin aksine periferdeki dokularda bulunan kolesterolün karaciğere taşınımını sağlayarak bir anlamda anti aterojenik etki gösterir (42). Ayrıca HDL yapısında bulunan paraoksonaz-1 (PON1), HDL'yi ve LDL'yi oksidasyondan koruyarak ateroskleroz gelişiminde etkin rolü olan oLDL oluşumunu engelleyici etkiye sahiptir (10).

4.2. Lipoproteinler ve Genel Özellikleri

Lipoproteinler, hidrofobik apolar özellikteki lipidlerin plazma içerisinde taşınımını sağlayan kompleks yapıda partiküllerdir. Lipoproteinlerin genel yapıları benzerlik göstermektedir. Dış tabakalarında polar yağlardan kolesterol esterleri ve fosfolipidler bulunur. Apoproteinler de tüm lipoproteinlerin dış tabakalarında yer alır. Lipoproteinlerin dış tabakasında tanımlanan 10 değişik yapıda apoprotein vardır ve reseptör ligand etkileşiminin de dahil olduğu çok çeşitli görevlere sahiptirler. Enzimler diğer bazı proteinlerle beraber lipidlerin taşınımında ve farklı formlara dönüştürülmesinde rol oynadıkları gibi antioksidan aktiviteleriyle de önemli fonksiyonlara sahiptirler (43).

Lipoproteinler kolesterol, fosfolipid ve TG gibi lipidlerin dokular arasında taşınımını sağlarlar (44, 45). Lipoproteinler, büyüklükleri, yoğunlukları, içerikleri ve düzenlenmelerine göre 4 ana grupta toplanır. Ek olarak ise IDL adı verilen ve VLDL'nin modifiye hali ve LDL'den farklı olarak yapısındaki apoB-100'e kovalent bağlı bir apo (a) bağlı olan, lipoprotein (a) [Lp (a)] da eklendiğinde 6 gruba ayırmak mümkündür (46-48). Bunlar;

- Şilomikronlar (ŞM)
- Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)
- Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL)
- Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)
- Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)
- Lipoprotein (a) [Lp (a)]

4.2.1. Şilomikronlar (ŞM)

Bağırsak mukoza hücreleri tarafından oluşturulan ŞM'lar, bu hücrelerce sentezlenen ve diyetle alınan kolesterol, TG, kolesterol esterleri ve yağda çözünen vitaminleri periferik dokulara taşıyan lipoproteinlerdir. En yüksek TG içeriğine sahip ve çapı en büyük olan lipoproteindir. İnce bağırsak mukoza hücresinden olgunlaşmamış halde, zengin TG ve özellikle apolipoprotein B-48 içeriğine sahip olarak dolaşıma verilir. Ardından, dolaşımdaki HDL'den apo C-II ve apo-E transfer edilerek olgun ŞM oluşturulur. TG içeriğinin çoğunu ekstrahepatik dokulara bırakan ŞM'ların dolaşımdaki hali artık kolesterol ve kolesterol esterince zengin ŞM kalıntısıdır ve karaciğere gelerek apoE reseptörleri üzerinden katabolize olur (49).

4.2.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL)

Şilomikronlara benzemekle beraber, %85-90 oranında lipid ve %10-15 oranında protein içeriğiyle ve karaciğerde sentezlenen TG alarak periferik dokulara dağıtma özelliği ile farklılık gösterir. VLDL, yapısındaki yoğun miktarda bulunan TG'leri lipoprotein lipaz (LPL) hidrolizi ile parçalar ve açığa çıkan yağ asitleri dokulara verilir. VLDL kolesterol bakımından zengin lipoprotein yapılarına dönüşürken, hücrelere verilen serbest yağ asitleri, adipoz dokuda tekrar TG'lere, kas hücrelerinde ise oksidatif yolla yıkılırlar. VLDL, dokulara TG içeriğini verdikten sonra IDL veya LDL formlarına dönüşür ve karaciğer veya ekstrahepatik dokulardaki reseptörlere bağlanarak endositozla katabolize edilir (49).

4.2.3. Orta Yoğunluklu Lipoprotein (IDL)

IDL, VLDL'nin TG'leri dokulara vermesiyle oluşan VLDL kalıntılarıdır. Plazmada az miktarda bulunan IDL'nin yarısı, karaciğerde hepatositlerinde ve bazı ekstra hepatik dokularda katabolize edilirken, diğer yarısı zengin kolesterol içeriğine sahip LDL formuna dönüştürülür (49).

4.2.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

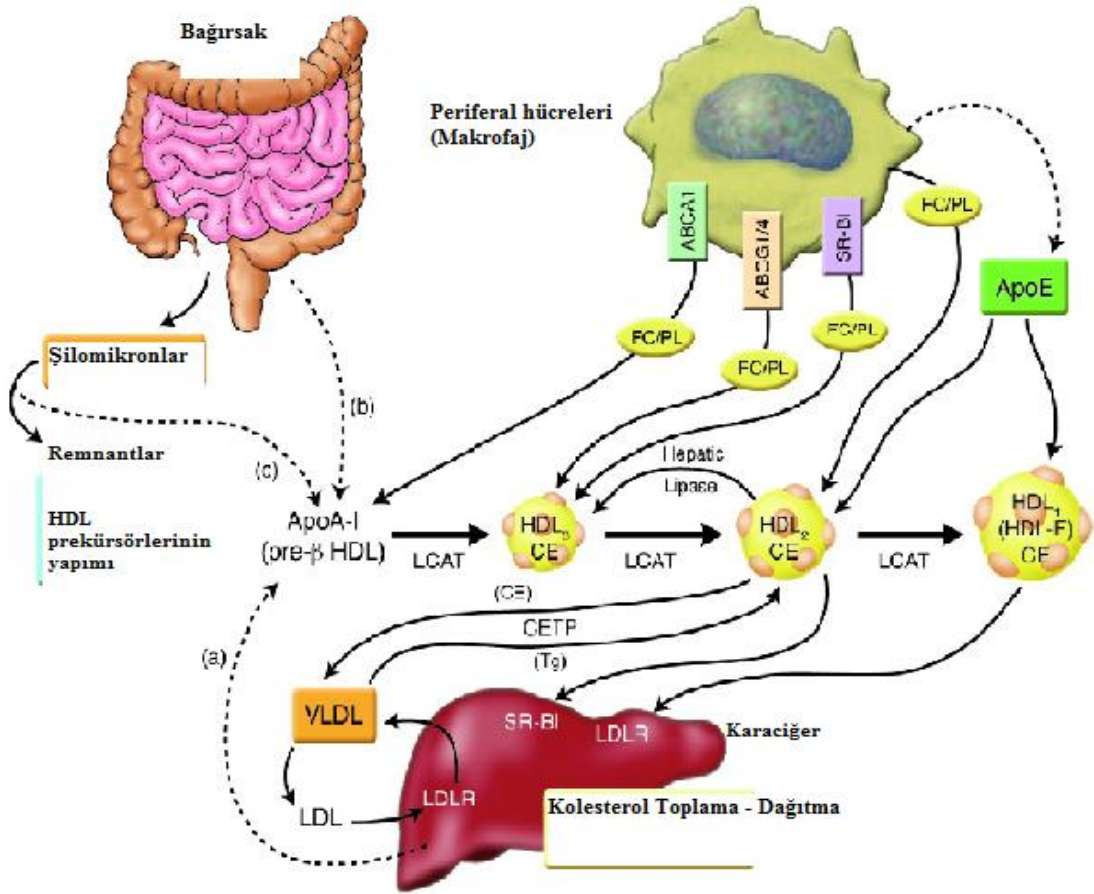
VLDL ve ŞM'lara göre çok daha az TG, yüksek konsantrasyonda da kolesterol ve kolesterol esteri taşıyan lipoproteindir. Asıl görevi periferik dokulara kolesterolü taşımaktır. Plazmada kolesterol deposu olarak görev yapan LDL, yapısındaki apoB-100 apolipoproteini tanıyabilen reseptöre sahip hücrelerce endositozla alınarak kullanılır. Hücre, ihtiyacından fazla kolesterol oluştuğu takdirde kendini koruma yolu olarak LDL alımından sorumlu hücre yüzey reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak aşırı kolesterol oluşumunu engeller (49, 50). Dolaşımdaki LDL antioksidan özellikte olmasına rağmen, subendotelial alandaki LDL çeşitli modifikasyonlara maruz kalmakta ve okside olabilmektedir (51). LDL'nin tanınması ve fonksiyonlarını yerine getirmesinde önemli rolü olan apoB-100'ün pozitif yüklü lizin ve arginin amino asit rezidülerinin, doku hücre matriksleri ile LDL arası etkileşimde rol aldığı, bunu matriks glikozaminoglikanlarıyla yaptığı belirtilmektedir (52). Ayrıca LDL yapısındaki apoB-100, LDL oksidasyonunda serbest radikallerle etkileşebilmektedir (53).

LDL'nin modifiye olması ve oksidasyona uğraması beraberinde ateroskleratik lezyonlara yol açabileceği, LDL nin, HDL yapısında bulunan antioksidanlarca ve özellikle PON1 tarafından oksidasyondan korunarak bu riskin zıt yönünde etki ettiği çeşitli çalışmalar tarafından belirtilmektedir (7, 8, 10).

4.2.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

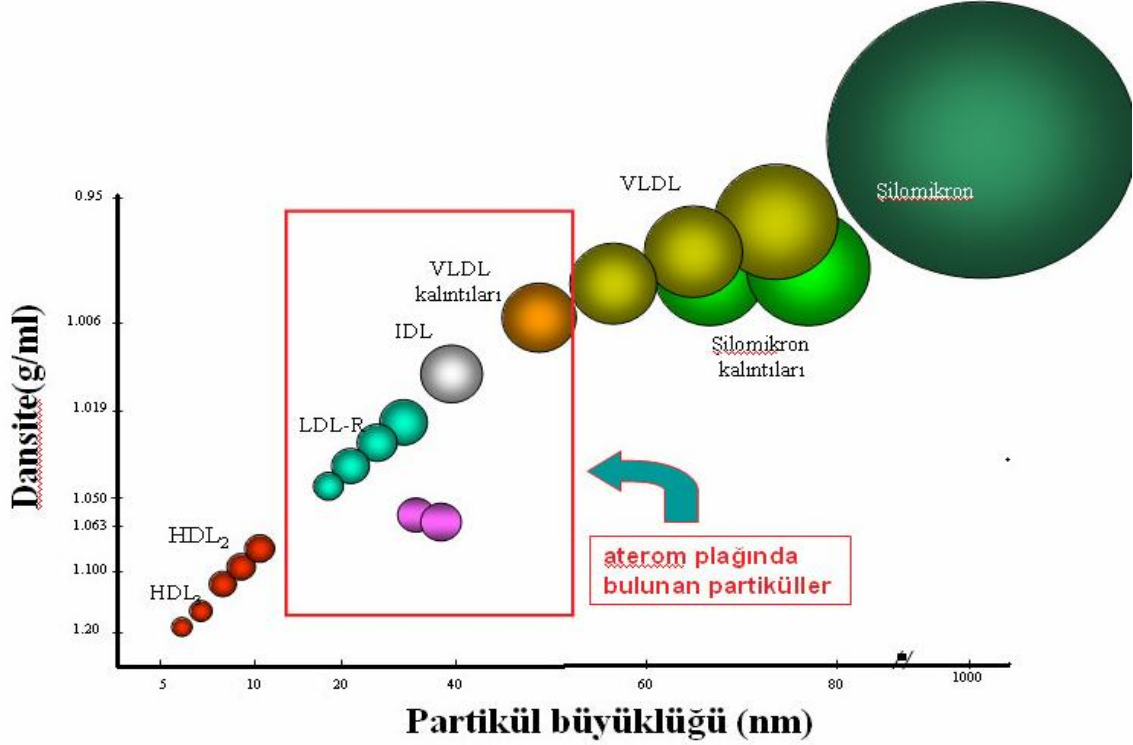
HDL karaciğer ve ince bağırsakta sentezlenir. HDL yapısındaki lipid ve protein içeriği yaklaşık eşit miktardadır. HDL, dolaşımda apolipoprotein deposu olarak görev yapar ve özellikle apo C-II ve apo E'yi diğer lipoproteinlere vererek dokular tarafından tanınabilen olgunlaşmış formlarına çevirir. HDL yapısındaki apoproteininin yaklaşık %55-70'i Apo A-I'dir ve HDL'nin fonksiyonlarını yerine getirmesinde en etkin bileşendir. Apo A-I in yanı sıra, Apo A-II (%20 kadarı), ApoA-IV, ApoA-V, ApoC-I, C-II ve C-III Apo-D, Apo-E, Apo-J (clusterin) ve Apo-L gibi diğer apoproteinler de bulunur. Özellikle paraoksonaz-1 (PON1) başta olmak üzere, platelet aktive edici faktör asetil hidrolaz (PAF-AH), haptoglobulin gibi antioksidan kapasitesi olan birçok protein de HDL yapısında bulunmaktadır (54).

Sentezlendiğinde disk şeklinde olan olgunlaşmamış HDL, periferik doku hücrelerindeki serbest kolesterolü alarak küresel şekle dönüşür (HDL-3). Alınan serbest kolesterol HDL yapısında, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) tarafından esterleştirilerek kolesterol esterleri halde taşınır (HDL-2). Karaciğer ve steroidojenik hücreler kolesterol esterlerini zengin HDL-2 formlarını, reseptörleri aracılığıyla alarak lipid içeriğini katabolize eder ve genellikle HDL-3 formunda tekrar dolaşıma verir. Bütün bu alt grupların dönüşümü, kolesterol ester transfer proteini (CETP), hepatik lipaz (HL), fosfolipid transfer proteini (PLTP) ve LCAT proteinlerinin aktiviteleriyle gerçekleşmektedir. CETP, HDL yapısında bulunan kolesterol esterlerini VLDL ve ŞM'lara transfer eden proteindir. HDL ise VLDL ve ŞM'ların fosfolipid, TG ve apoA-I bileşenlerini alabilmektedir (49, 55, 56). Şekil 2'de HDL metabolizmasının özeti gösterilmiştir (55).



Şekil 2. HDL metabolizmasının özeti (Mahley'den, 55).

HDL, yoğunluğu lipoproteinler içerisinde en fazla olan lipoproteindir ($1.063 < d < 1.21 \text{ g/mL}$) (57). Şekil 3’de büyüklük ve yoğunluklarına göre lipoproteinler gösterilmiştir.



Şekil 3. Büyüklük ve yoğunluklarına göre lipoproteinler (www.lipoprofile.com/docs/2006_Advocate_Deck.ppt).

4.2.6. HDL 'nin oksidasyonu

HDL'nin yapısında bulunan paraoksonaz enzimi ise sahip olduğu antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde yapısında bulunduğu HDL'yi oksidasyondan korumada anahtar rol oynadığı ve HDL'nin antioksidan kapasitesinin en önemli belirleyicilerinden biri olduğu belirtilmektedir (8, 9, 58- 62).

4.3. Paraoksonaz (PON)

İlk olarak 1953 yılında Aldridge tarafından tanımlanmış ve E.C. 3.1.8.1. (arildialkilfosfataz) numarası ile enzim sınıflandırılması yapılmış olan paraoksonaz glikoproteini, memeli mikrozomlarında bulunan P450 sisteminin aktivitesi sonucu meydana gelen paraoksonu hidroliz edebilmesinin keşfi ile bu ismi almıştır (63). Tanımlanmasının ardından, organofosfat insektisidlerini ve diğer bazı insan serum ksenobiyotiklerini hidroliz edebilme özelliği nedeniyle, özellikle toksikoloji alanında yıllarca üzerinde çalışılmıştır. İlerleyen zamanlarda ise PON1'in apo A-I ile ilişkili

olarak HDL yapısına katıldığı ve sahip olduğu antioksidan özellik sebebiyle, KAH gelişim riskine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüş ve pek çok çalışma yapılarak bu görüş desteklenmiştir (59, 60, 63, 64).

1990 'lı yıllardan sonra, PON'un arilesteraz aktivitesinden farklı olarak yalnız fenolik esterleri değil, fosforik ve fosfinik asit esterlerini de hidroliz ettiği anlaşılmıştır. PON, arildialkilfosfataz olarak tanımlanmasının yanında, organofosfat hidrolaz, Aesteraz, organofosfat esteraz, esteraz B1, esteraz E4, paraokson esteraz, pirimifosmetilokson esteraz, organofosforoz hidrolaz, fosfotriesteraz, paraokson hidrolaz, organofosforoz asit anhidraz gibi isimlerde kullanılmıştır.

Biyokimya ve Moleküler Biyolojinin Uluslararası Nomenklatur Komitesi'nin [(IUBMB); Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB)] enzim isimlendirmesinde paraoksanaz iki numaraya (EC 3.1.1.2 ve EC 3.1.8.1.) sahiptir.

Bu numaralandırma kapsamında;

EC 3 : Hidrolazları,

EC 3.1. : Ester bağları üzerine etki eden hidrolazları,

EC 3.1.1. : Karboksilik ester hidrolazları,

EC 3.1.1.2 : Arilesterazı,

EC 3.1.8. : Fosforik triester hidrolazları,

EC 3.1.8.1 : Arildialkilfosfatazı göstermektedir.

4.3.1. Paraoksonaz genleri

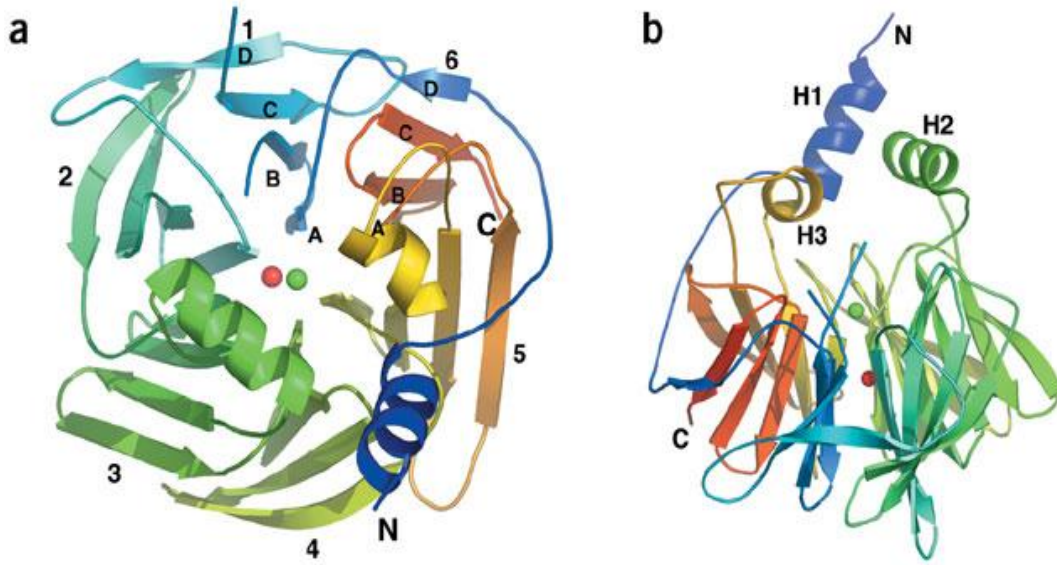
PON genleri, farelerde 6. kromozom üzerinde, insanlarda 7'nci kromozomun uzun kolunda, q 21.3 ile q 21.1 bölgesinde yerleşmiş olarak buldukları belirtilmektedir. Bu kromozomlar üzerinde birbirlerine komşu olan üç ayrı PON genleri sırasıyla, PON1, PON2 ve PON 3 olarak isimlendirilmektedir. PON'un bu üç farklı çeşidinin amino asit dizilişleri arasında yaklaşık %53 - 60 gibi bir oranda homoloji, nükleotid seviyesinde ise %70 oranında benzerlik göstermekte ve farklı dokularda farklı oranlarda eksprese olmaktadır (65). PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada yoğun bir şekilde bulunmasına karşılık PON2 daha çok karaciğer, böbrek, testis, beyin dokularında ve aortik düz kas hücrelerinde bulunmaktadır. Bunların içerisinde özellikle

PON1 geni ve aktiviteleri üzerinde yapılan yoğun çalışmalar sebebiyle ve PON1'in plazmada HDL yapısında bulunması nedeniyle PON1 hakkında bilinenler çok daha fazladır (66).

4.3.2. Paraoksonaz 1 (PON1)

PON1, insan serumunda HDL yapısında bulunan, 43 kDa molekül ağırlığında, 355 amino asitten oluşan, glikoprotein yapıda, Ca^{+2} bağımlı bir ester hidrolazdır (67). Yapısında bulunan üç karbohidrat zinciri, toplam ağırlığının %15.8'ini oluşturur. İzoelektrik noktası 5.1 olan PON1'in amino asit içeriği yüksek miktarda lösin amino asidinden oluşur. Yapısında üç sistein amino asidi bulunur ve bunlardan 42 ve 352'nci pozisyonlardakiler arasında (Cys 42-352) disülfid bağı bulunurken, 284'ncü pozisyonundaki serbest haldedir ve substratın tanınmasında ve bağlanmasında rol alır (65, 68, 69).

PON1 yapısında iki adet kalsiyum iyonu bulunmaktadır ve bunlardan birisi yapısal özellikte olup uzaklaşması halinde PON1 denatüre olmaktadır. Diğer kalsiyum iyonu ise katalitik etkinlik için gereklidir ve su molekülü ile fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşime girerek organofosfat bileşiklerinin hidrolizi reaksiyonunda rol alır. PON1'in lipid peroksidlerinin oluşumuna ve birikmesine karşı inhibe edici özelliğinde ise kalsiyumun etkinliğinin olmadığı belirtilmektedir. PON1, yapısında 3 tane hidrofobik heliks zincir bulundurur, (H1, H2 ve H3). H2 ve H3 hidrofobik heliksler aktif bölgede bulunmakta ve aktif bölgenin yapısının belirlenmesi, enzimin HDL'ye bağlanması gibi hayati fonksiyonlarda görev almaktadırlar (69, 70, 74). Şekil 5'de PON1'in üç boyutlu yapısı gösterilmiştir (70).



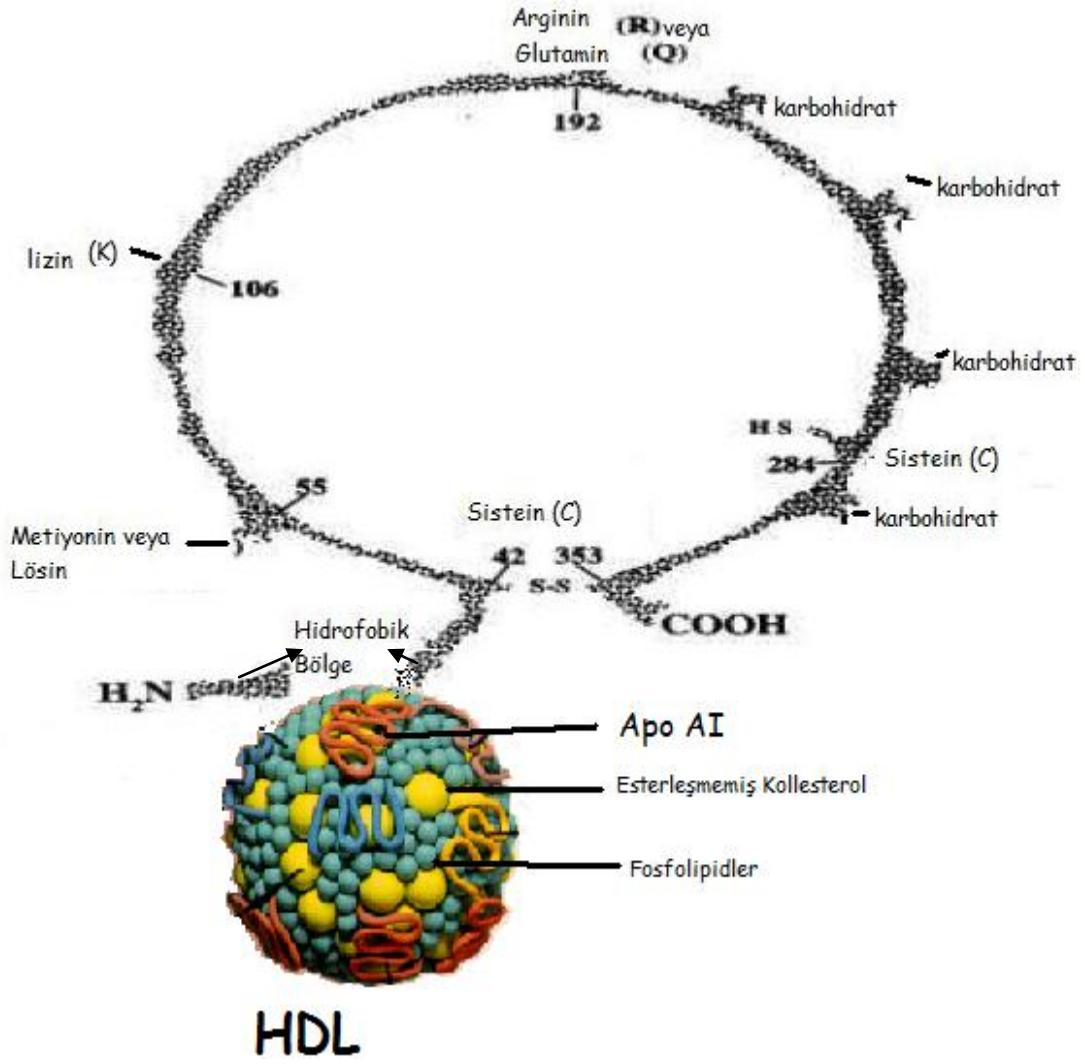
Şekil 4. PON1 in üç boyutlu moleküler yapısı (Harel'den, 70).

(a); 6'lı yapının üstten görünümü, N ve C terminal uçları, Ca^{+2} iyonları (Ca^{+1} ; yeşil Ca^{+2} ; kırmızı). (b); 6'lı yapının yandan görünüşü, H1, H2 ve H3 helikslerinin görünümü.

4.3.2.1. PON1 ve HDL

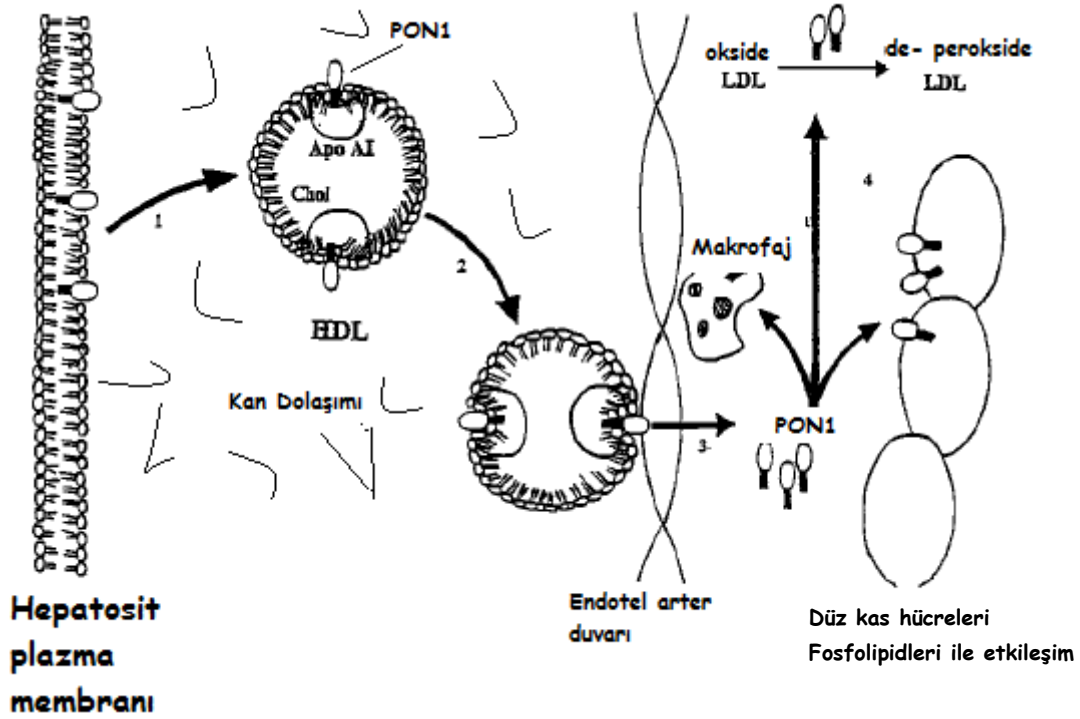
Karaciğerde sentezlenen PON1, dolaşımında HDL yapısında bulunur. Serum PON1 düzeylerini etkileyen faktörlerin başında HDL geldiği, lipoproteinlerin yokluğunda serum PON1 aktivitesinin neredeyse hiç olmadığı, LDL'nin PON1 in serum seviyesinde etkisinin olmadığı, postprandiyal ŞM ve VLDL'lerde ise çok az miktarda da olsa PON1 bulunduğu belirtilmiştir (71).

PON1'in dolaşıma salınabilmesi için bir taşıyıcıya ihtiyacı olduğu ve bu taşıyıcısında HDL olduğu, apo AI ve apo J (klusterin) proteinlerinin ise PON1'in HDL'ye bağlanmasında etkin rol aldığı düşünülmektedir (69,71, 72). Şekil 6'da HDL yapısındaki PON1'in yapısı gösterilmiştir (73).



Şekil 5. HDL ye bağlı PON1 yapısı ve şekli (La Du 'dan, 73).

PON1, HDL'ye hidrofobik N-terminal sinyal dizisi ile bağlanmakta ve N-terminal ucunun tamamı membranı geçen bir heliks yapısı teşkil etmektedir. PON1'in amino ucundaki 19-18 amino asitlik kalıntı hidrofilik özellikte ve amfipatik yapıdaki bu kısım heliks 1 (H1) olarak isimlendirilmekte ve diğer amfipatik yapıdaki heliks zincir olan H2 ile hidrofobik kısımları bir araya gelerek HDL yapısına H2'deki Try185, Phe186, Try190, Trp194, Trp202 ve H1 'deki Lys21 ile bağlandıkları ileri sürülmüştür (74). Karaciğerde gerçekleşen bu işlemde sonra kan dolaşımına geçen HDL yapısındaki PON1, dolaşımda bulunan lipoproteinler ve endoteldeki fosfolipidler için antioksidan bir enzim olarak görev yapar, LDL'yi oksidasyondan korur (şekil 7) (76).



Şekil 6. PON1'in senteziyle birlikte, HDL yapısında arter duvarını geçerek aterojenik potansiyeli olan okside LDL ve makrofajlarla etkileşim yolu (Zech'den, 76).

4.3.2.2. PON1 Fonksiyonları

İnsan PON1 enzimi, pek çok fizyolojik ve biyokimyasal olaylarda etkin veya dolaylı yollardan rol almaktadır. Bu rollerin en önemli olanı HDL yapısında bulunması itibariyle lipid peroksidasyonu ve LDL oksidasyonu üzerine olan etkileridir. PON1 in bazı genel etkilerinden bahsedecek olursak örneğin renal epitel hücrelerinde anyon transport sistemleri ve PON1'in benzer intrasellüler dağılıma sahip olması; ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda ve toksik etkilerine karşı organizmanın korunmasında PON1'in rol oynadığı düşünülmektedir (77).

PON1, hidroliz yoluyla, organofosfat türevi sinir gazlarını ve insektisitleri zararsız hale getirir. Organofosfatlar, PON1'in yanı sıra, sinapslarda ve nöromusküler kavşaklarda bulunan, psödokolinesteraz ve asetilkolinesteraz gibi B-esterazların da substratlarıdır. Bu enzimler, organofosfatlar tarafından geri dönüşümsüz olarak inhibe edildiklerinden dolayı PON1 dolaşımındaki organofosfatları hidroliz ederek, sinir sistemi üzerinde de koruyucu bir role sahiptir (78, 79).

PON1, okside HDL yapısında bulunan peroksitleri hidrolize ederek HDL nin ters yönde kolesterol taşıma özelliğinin sürdürülmesinde önemli rol oynar. HDL yapısında bulunan kolesterol linoleat hidroperoksit düzeylerinin azaltılması ve ortadan kaldırılmasının, PON1 enziminin peroksidaz aktivitesi ile gerçekleştiği belirtilmektedir (80). Ayrıca PON1, LDL'yi bakır iyonunun ve serbest radikallerin sebep olduğu oksidasyondan, oluşan kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidrolize ederek koruduğu belirtilmektedir (81).

Ayrıca, bakteriyel endotoksinlerden kaynaklanan toksisiteye karşı koruma rolü olduğu düşünülen HDL'nin, TNF-a, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını inhibe edici fonksiyonunda da HDL yapısındaki PON1'in aktif rolü olduğu düşünülmektedir (73,10).

PON1'in rol aldığı muhtemel etkiler şu şekilde sıralanabilir (10, 61).

- HDL, LDL ve biyolojik membranları lipid peroksidasyonlarından ve oksidasyondan koruyucu,
- LDL ve proteinlerin lizin rezidülerinin homosisteinilizasyonu sonucu oluşan ve toksik bir metabolit olan homosistein-tiyolaktonu detoksifiye edici,
- Arter duvarında biriken makrofajlardaki kolesterol biyosentezini inhibe edici,
- Makrofajlarda ve köpük hücrelerde oluşan kolesterollerin akışkanlığını teşvik edici,
- İnsan adipoz dokusunda lipid metabolizmasının modülasyonunda, HDL yapısındaki rolleriyle etkili,
- Kolesteril ester hidroperoksit, yağ asit hidroperoksitleri ve hidrojen peroksit üzerinde peroksidaz aktivitesine sahip,
- Antiinflamatuvar etkili.

4.3.2.3. Diyetle Alınan Lipid İçeriğinin PON1 Üzerine Etkisi

Diyetle alınan lipidlerin PON1 enzimi sentezi ve aktivitesine etki ettiği, yüksek yağ ve kolesterolden zengin diyetin uygulandığı ateroskleroz gelişimine yatkın mutant farelerde PON1'in hepatic ekspresyonu ve genel enzimatik aktivitesinin azaldığı belirtilmiştir (82). Aterojenik diyet uygulanan bazı hayvanlarda ise yine PON1'in hepatic mRNA seviyesinde ve serum aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (83).

Doymuş yağlarla ilgili yapılan bir çalışmada kullanılan farelerin PON1 aktivitesinde dikkat çekici bir farklılık gözlenmezken, oleik yağ asit miktarı zengin olan bir diyet uygulanan farelerde ve insanlarda PON1 aktivitesinin ve ekspresyonun arttığı gözlemlenmiştir (83, 84). Tekli doymamış yağ asitlerinin, PON1 aktivitesini ve ekspresyonunu artırıcı etkisinin, RR alleli taşıyan PON1-192 polimorfizmi gösteren bireylerde daha aktif olduğu ileri sürülmüştür(85, 86). Bazı çalışmalarda ise farklılık bulunamadığı rapor edilmiştir (87).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) kullanılarak yapılan çalışmalarda, PON1 aktivitesinde azalma olduğu ve lipid peroksidasyonu seviyesinde ise artma olduğu rapor edilmiştir. KAH'a karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülen balık yağları gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin PON1 aktivitesini düşürücü etkisi dikkat çekmektedir (83, 88).

KAH açısından risk faktörü olarak değerlendirilen transyağların PON1 aktivitesini ve ekspresyonunu azalttığı ileri sürülmüştür (89). Benzer şekilde hidroperoksitlerce zengin, okside yağlarla uygulanan diyet beraberinde PON1 aktivitesinde azalma olduğu belirtilmektedir (90).

HDL yapısındaki PON1, diğer antioksidanlardan farklı olarak, LDL ve damar endotel duvarındaki lipid peroksidlerinin birikmesini çok daha uzun süre engelleyebilmektedir. Diğer antioksidanlardan C ve E vitamini gibi yağda çözünen vitaminler erken tükendikleri için, HDL yapısında bulunan antioksidanların anti-aterojenik mekanizmasında etkileri, PON1 yanında önemsiz olarak değerlendirilmektedir (91, 92). Bunun yanında vitamin C ve vitamin E içeriği yüksek olan sebzelerin ve meyvelerin tüketilmesi ile PON1 enzim aktivitesi arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir (93).

4.3.2.4. PON1 Polimorfizmi ve PON1 aktivitesine etkisi

Polimorfizm, bir toplumu oluşturan bireylerin çiftleştiği bir popülasyonda, bu bireylerin kromozomlarında yer alan DNA dizilerinde meydana gelen iki veya daha fazla farklı genetik sınıflarının bulunması olarak tarif edilmektedir (95).

PON1 geninde, 55 ve 192'nci pozisyonlarda olmak üzere iki genetik polimorfizm olduğu, yapılan epidemiyolojik ve moleküler çalışmalarla gösterilmiştir. Bunlardan 55. pozisyonundaki polimorfizmde lösin (L) yerine metionin (M) amino asidinin geçmesi ile oluştuğu (PON1-L55M), 192'nci pozisyonundaki polimorfizmde ise bu pozisyonunda bulunan glutamin (Q) yerine arginin (R) geçmesi ile (PON1-Q192R) oluştuğu ve PON1 aktivitesinde önemli ölçüde değişikliklere sebep olduğu belirtilmektedir. PON1 geni 192'nci pozisyonunda glutamin bulunan polimorfizme sahip bireyler A tipi homozigot, arginin bulunduranlar ise B tipi homozigot bireyler olarak nitelendirilmektedir. A tipi homozigot bireylerde PON1 aktivitesinin düşük, B tipi homozigot bireylerde yüksek ve heterozigot bireylerde PON1 aktivitesinin orta düzeylerde olduğu belirtilmektedir. En yaygın dağılım homozigot-AA (QQ), ikinci olarak heterozigot-AB (QR), toplumlara göre dağılımı en az olan ise PON1 aktivitesinin yüksek düzeylerde olduğu belirtilen homozigot-BB (RR) polimorfizmine sahip bireyler olduğu belirtilmektedir (68, 69, 94).

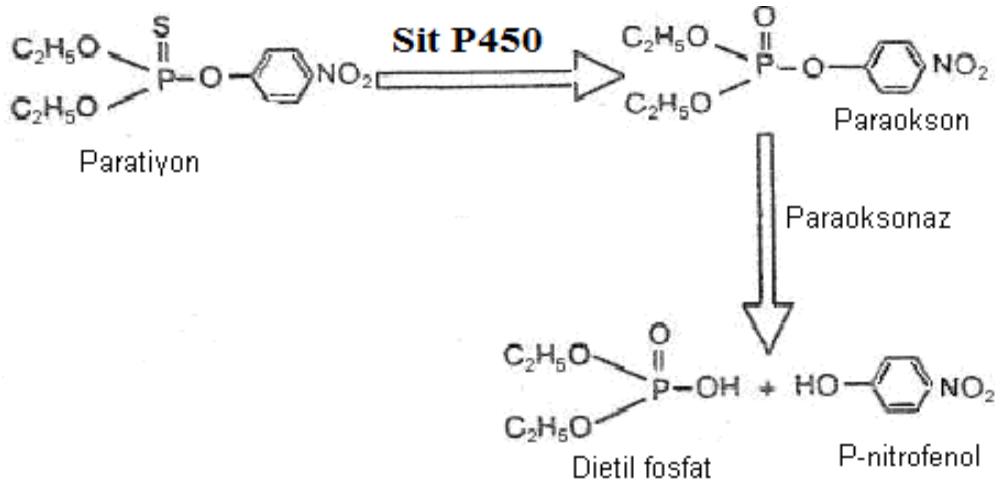
Yapılan pek çok çalışmada, farklı etnik kökene sahip ve farklı toplumlardaki bireylerde düşük PON1 aktivitesine sahip olanların, KAH 'na yakalanma riskinin önemli ölçüde arttığı ve PON1 aktivitesi ile özellikle ateroskleroz gelişim riskinin arasında yakın ilişki olduğu düşünülmektedir (64).

4.3.2.5. PON1 Substratları ve Aktivitesi

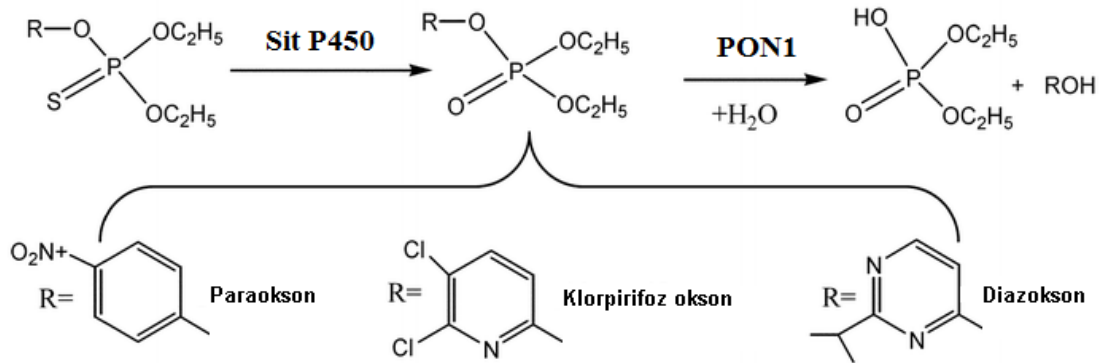
PON1, paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelere sahip, çok çeşitli substratlarla reaksiyona girebilen, fakat fizyolojik substratının lakton türevi bileşikler olduğu düşünülen bir enzimdir. Enzimin aktif merkezlerinin yeri ve substrat seçiciliğinin tam olarak nasıl belirlendiği ise bilinmemektedir (75, 97).

4.3.2.5.1. Paraoksonaz Aktivitesi

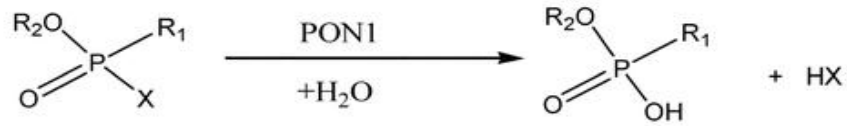
PON1, paraoksonaz aktivitesi ile paratiyonun oksidatif desülfirasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar (Şekil 8) (97). İnsan serum PON1 enzimi paratiyon, diazion ve klorpirifos gibi çok sayıda insektisin toksik okson metabolitlerini ve soman, sarin ve tabun gibi organofosfat sinir ajanlarını hidroliz edebilmektedir (Şekil 9, 10). Çevre ve insan sağlığı açısından organofosfatlı bileşiklerle hayati bir risk faktörüdür (75, 96).



Şekil 7. PON1 tarafından Paraoksonun enzimatik hidrolizi (paraoksonaz aktivitesi) (Gan'dan, 97).



Şekil 8 İnsektisitlerde yaygın olarak kullanılan okson metabolitlerinin hidrolizi (Dragonov'dan, 96).

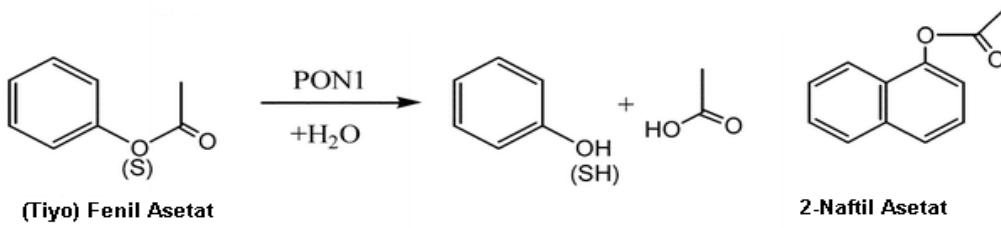


$\text{R}_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{X} = \text{CN}$	Etil N-dimetilfosforoamido siyanid (Tabun)
$\text{R}_1 = \text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{X} = \text{F}$	İsopropil metilfosfonofluoridat (Sarin)
$\text{R}_1 = \text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{X} = \text{F}$	Pinakolil metilfosfonofluoridat (Soman)

Şekil 9. Sinir gazlarının hidrolizi (Dragonov'dan, 96).

4.3.2.5.2. Arilesteraz Aktivitesi

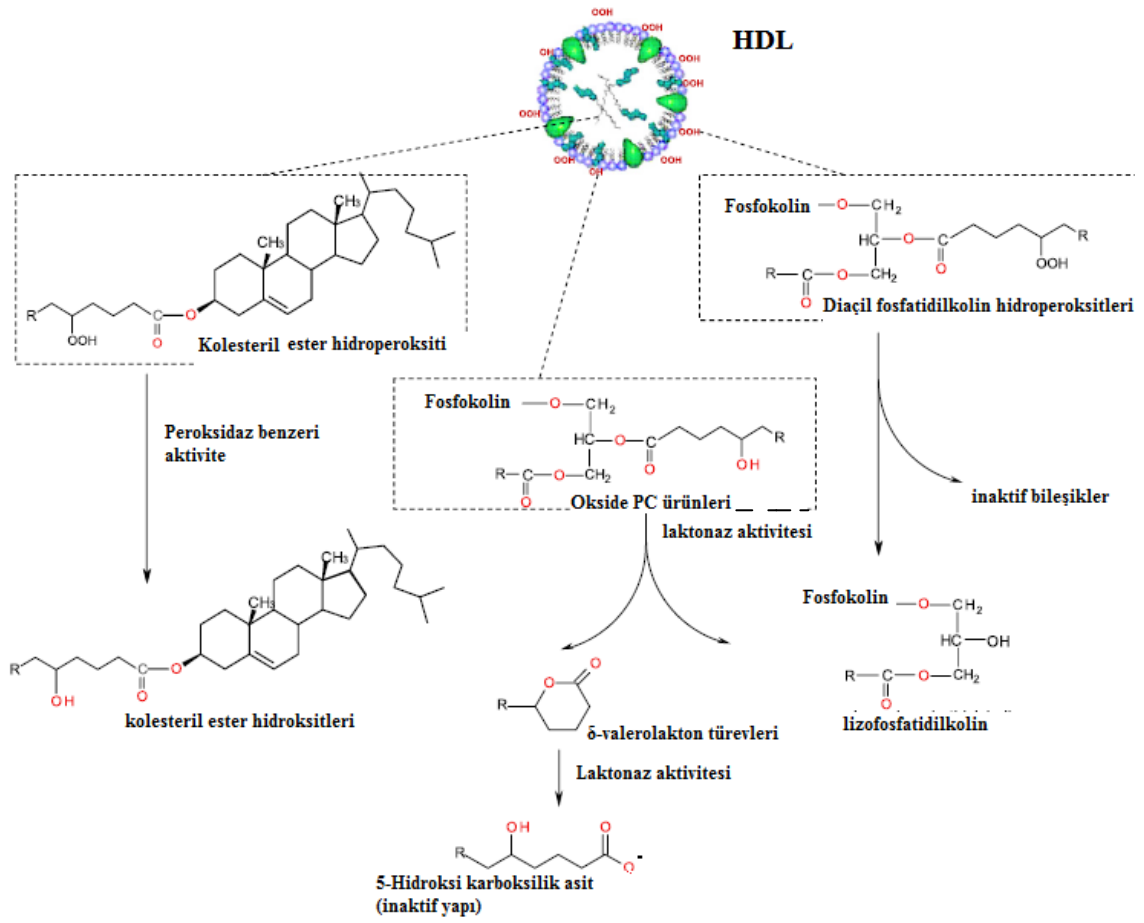
PON1, sahip olduğu arilesteraz aktivitesi ile fenilasetat gibi ester substratlarını hidrolizleyebilmekte ve ayrıca 2-naftil asetat ve tiofenil asetat gibi aromatik ester yapıdaki bileşikler de PON1'in substratları arasındadır (Şekil 11) (7).



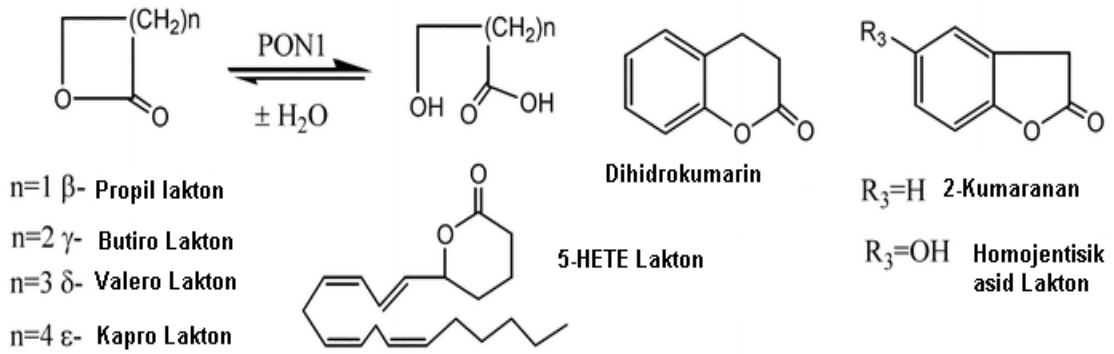
Şekil 10. PON1 arilesteraz aktivitesi (Calebresi'den, 7).

4.3.2.5.3. Laktonaz Aktivitesi

PON1 ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda, sahip olduğu laktonaz aktivitesinin PON1 enziminin doğal aktivitesi olduğu belirtilmekte ve kalsiyum bağımlı lipofilik laktonaz olarak tanımlanmaktadır. PON1'in ateroskleroza karşı koruyucu fonksiyonunun temelinde, HDL ve LDL yapısında oluşan ve bir yağ asidi oksidasyon ürünü olan 5-hidroksieikozotetraenoik asit lakton gibi lakton türevi bileşikler laktonaz aktivitesi ile hidrolize ederek zararsız hale getirmesidir (Şekil 12) (10, 98, 99). PON1, laktonaz aktivitesi ile lakton halkası içeren yaklaşık 30 çeşit lakton türevini hidroliz ettiği belirtilmektedir. Aromatik laktonlara afinitesi daha fazladır ve alifatiklere oranla daha hızlı hidroliz eder (75, 99). Şekil 13'de laktonaz aktivitesi şematize edilmiştir.



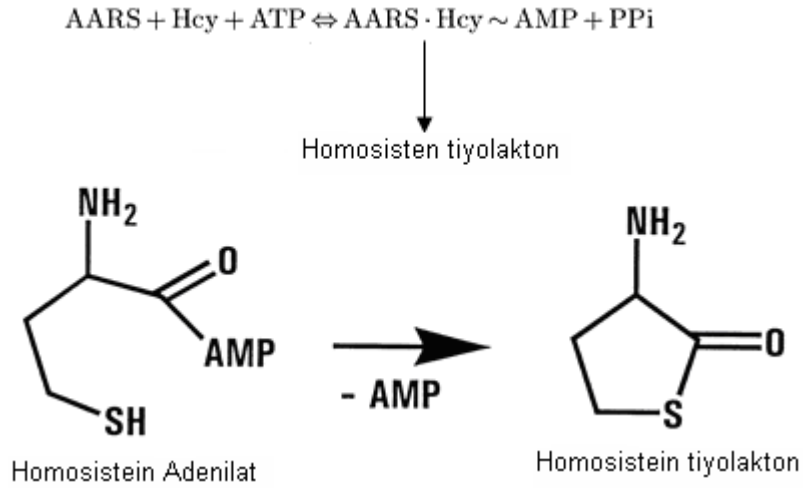
Şekil 11. PON1'in laktonez aktivitesi ve peroksidaz aktivitesi (Ferretti'den, 10). HDL-PON1 yapısının lipoproteinleri lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu mekanizması hipotezi.



Şekil 12. PON1 laktonez aktivitesi ve substratlarından bazıları (Khersonsky'den 99).

Yükselmiş homosistein konsantrasyonları, KAH için risk faktörü olarak değerlendirilmekte fakat altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. PON1'in doğal substratı olan homosistein tiyolakton (HcyT), homosisteinin yanlışlıkla

aktifleştirilmesi ve t-RNA ya aktarılamaması devamında protein sentezine girememesi sonucu AMP beraberliğinde bir molekül içi düzenlenme ile oluşmaktadır (100). Şekil 14’de homosistein tiyolakton oluşumu gösterilmiştir (100).



Şekil 13. Homosistein tiyolakton oluşumu (Jakubowski’den 100).
AARS; aminoaçil t-RNA sentetaz

Reaktif özellikte olan HcyT, protein-N-homosisteinilasyonu adı verilen bir reaksiyonla, proteinlerin lizin kalıntılarını açilleyerek, ek tiyol gruplarının katılımını ve böylece proteinlerin işlevsel özelliklerini kaybetmelerine yol açabilmektedir. LDL yapısındaki apoB100 proteininin homosisteinilasyona uğraması, LDL oksitlenmesini artırıcı etki yaratarak köpük hücre oluşumu riskini artırdığı düşünülmektedir (101). PON1, laktonaz aktivitesi ile HcyT substratını kullanarak tekrar homosisteine hidroliz ederek, detoksifikasyon işlemini gerçekleştirebilmektedir (98, 100).

4.4. Postprandiyal Lipemi ve Aterogenez

PPL, metabolik bir durum olup, yüksek miktarda yağ içeren bir öğün sonrası plazma TG konsantrasyonunun abartılı olarak yükselmesiyle karakterizedir. Bu periyot boyunca remnant ŞM ve VLDL ’de bir artış gözlenir. LDL oluşumu uyarılırken, HDL konsantrasyonunda azalma meydana gelir (102).

Dolaşımdaki artmış TG, metabolik olarak HDL ile yakından ilişkilidir. Artmış TG düzeyleri Hepatik Lipaz aracılıklı HDL hidrolizini artırır ve HDL-K düzeylerinin düşüşüne neden olur. TG düzeylerinin KAH ile ilişkisi bu yolla olmakla beraber, son

zamanlarda yapılan çalışmalar TG'lerin KAH gelişmesi üzerine başlı başına bir etken olduğunu göstermektedir (103).

Bir öğünün ardından, diyetteki yağlar, bağırsakta üretilen ŞM 'lara aktarılır. Yapısal proteini apoB-48 olan bu ŞM 'lar, dolaşımında, endotele bağlı LPL aracılığı ile ŞM kalıntılarına dönüşür. ŞM 'lar LPL aktivitesi için endojen VLDL 'ler ile yarışır. Bunun sonucu olarak, VLDL 'nin fazla miktarda üretildiği durumlarda, ŞM kalıntılarının seviyeleri aşırı miktarda artar. Daha sonra ŞM kalıntıları, hepatik lipaz aktivitesi, apoE, ŞM kalıntı reseptörleri ve LPL ile dolaşımdan uzaklaştırılır (104).

ŞM ve VLDL kalıntıları (IDL) ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. Çeşitli araştırmacılar, uzamış ŞM remnant klirensinin ateroskleroz ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (105-107).

Son zamanlarda, tokluk plazma TG düzeyleri KAH riski için anlamlı bir belirteç haline gelmiştir. Postprandiyal ŞM 'ların aterogenez için, ailesel hiperlipoproteinemisi olmayan kişilerde, en yaygın risk faktörü olduğunu ilk olarak Zilversmith önermiştir (108).

Spesifik lipoprotein sınıfları ve KAH arasındaki ilişki, 50 yılı aşkın bir zaman önce Golfman ve Lindgren tarafından desteklenmiştir (109). Postprandiyal TG düzeylerinin ve TG'den zengin lipoproteinlerin potansiyel aterojenik özellikleri Zilversmith' in 1979 yılındaki yayınına kadar düşünülmemiştir. Kanıtlar, PPL ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (109-111).

TG den zengin lipoproteinler ve remnantları postprandiyal plazmada anlamlı olarak artar ve bunların kalıntıları TK, HDL-K ve LDL-K düzeylerinden bağımsız olarak KAH riski için bir öngörü oluştururlar (108).

Remnant lipoproteinler iki çeşit olup, birincisi ince bağırsakta sentezlenen ŞM'lardan türetilmiş ŞM remnantları, diğeri ise karaciğerde sentezlenen VLDL'den türetilmiş VLDL remnantlarıdır. Remnant lipoproteinlerin hızlı metabolizması nedeniyle, sağlıklı kişilerin açlık serumu remnant lipoproteinleri içermez (112).

In vitro ve klinik çalışmalar, postprandiyal ŞM'ların ve VLDL'nin arter endotelinde zararlı etkiler oluşturduğunu göstermiştir (109). Remnant lipoproteinlerinin

artışı ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Tıpkı LDL gibi remnant lipoproteinler de arter duvarında oksitlenerek makrofaj içine kolayca alınır ve köpük hücre oluşumunu sağlayarak aterosklerotik lezyon gelişimine neden olurlar (112).

Beslenme sıklığından dolayı, kişiler, günün büyük bir kısmını (yaklaşık 18 saat) tokluk, yani postprandiyal durumda geçirirler. Postprandiyal TG cevabın büyüklüğü ve süresi bazı metabolik süreçlerden etkilenir. Bunlar; karaciğer ve incebağırsaktan TG sekre edilme oranı, lipoprotein lipaz (LPL), hepatik lipaz (HL) gibi enzimlerin aktiviteleri ve TG den zengin remnantların reseptör aracılığı ile temizlenme süreçleridir (103).

Standardize edilmiş bir yağdan zengin yemeğe karşı, TG cevabı çeşitlilik göstermektedir (103). HDL 'nin kompozisyonu ve kolesterol konsantrasyonu, postprandiyal lipemi büyüklüğü ve plazma TG konsantrasyonu ile ters ilişkilidir (113).

Yapılan üç büyük prospektif çalışma, postprandiyal TG düzeyleri ve KAH arasındaki ilişkiyi tasdiklemiş ve bu ilişki ile alakalı kantitatif bilgiler sağlamıştır (103). Bu çalışmalar; “Women’s Health Study”, “Norwegian Counties Study” ve “Copenhagen City Heart Study” adlı çalışmalardır (114-116).

Bu çalışmalardan “Women’s Health Study” prospektif kohort çalışmasında 26 509 sağlıklı Amerikan kadınında, 11.4 yıl süreyle kalp hastalıkları gelişimi ve kardiyovasküler ölümler değerlendirilmiştir. Analizlerde, hem açlık hem de tokluk TG düzeylerinin, yaş, kan basıncı, sigara içimi ve hormon replasman tedavisi faktörleri göz önüne alınıp düzeltildiğinde, gelişecek kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bir sonraki düzeyde kolesterol ve HDL kolesterol düzeltmeleri yapıldığında, açlık TG düzeylerindeki bu ilişkinin oldukça zayıfladığı gözlenmiştir. Oysa tokluk TG düzeyleri tüm parametreler göz önüne alınıp düzeltildiğinde bile gelişecek kardiyovasküler olaylarla kuvvetli bağımsız bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Postprandiyal dördüncü saatteki bulgular kardiyovasküler olaylarla en kuvvetli ilişkiyi göstermektedir (114).

“Norwegian Counties Study” ardı ardına yapılan üç kardiyovasküler araştırmayı içeren prospektif kohort çalışmasıdır. Çalışma, 1974-2007 yılları arasında, 42 600 kadın ve 43 661 erkek olmak üzere toplam 86 261 kişinin katılımıyla gerçekleşmiştir.

Çalışmada, kadın ve erkeklerde, tokluk TG düzeylerinin KAH görülme riski ile pozitif ilişkili olduğu, KAH 'dan ölüm riskinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (115).

“Copenhagen City Heart Study” prospektif çalışmasında multivaryant analiz sonrası açlık TG düzeylerinin her iki cinste gelişecek vasküler olaylar için önemli bir belirleyicilik gösterdiği bulunmuştur. Alt grup analizlerinde bu etkilerin kadınlarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Copenhagen bulgularında, en yüksek risk, en yüksek postprandiyal TG düzeyi olan kişiler arasında gözlenmiştir (116).

4.5. Postprandiyal Lipemi ve PON

PON1 aktivitesi ile KAH gelişim riski arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmektedir (104). Yapılan bir meta analiz çalışmasında 43 çalışma temel alınmış, KAH'a sahip kişiler ve sağlıklı kontroller PON1 aktivitesi bakımından kıyaslanmış ve farklı etnik gruplarda azalmış enzim aktivitesinin artmış KAH ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

PON1 aktivitesini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar arasında, genetik faktörler besinler ve farmakolojik modülatörler sayılabilir (8). Ayrıca diyetteki yağların PON1 aktivitesini etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur (10, 90).

PPL boyunca HDL-K konsantrasyonu azalma eğilimi gösterir. Teorik olarak bu durum, yüksek proaterojenik olan bu dönemde ters yönde kolesterol taşınımını etkiler. HDL-K düzeylerinin azalması, ayrıca, PON1 aktivitesindeki azalma ile de ilişkilidir. Bu nedenle, postprandiyal durum pro-oksidatif bir durumdur (104).

Yapılan çalışmalar ile PPL'de oksidatif stresin arttığı desteklenmiştir (117). Özellikle okside yağlardan zengin bir öğünün ardından, LDL gibi endojen lipoproteinler okside lipidlerden zengin hale gelmektedir (10). Oksidatif stresin yüksek olduğu diyabetik kişilerde, postprandiyal dönemde PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (8). PPL'de PON1 aktivitesi literatür bilgilerine göre bu güne kadar değerlendirilmemiştir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereç

5.1.1. Kullanılan Cihazlar, Aletler, Kimyasallar ve Malzemeler

Otomatik pipetler	(Socorex, Isolab)
Santrifüj	(Ependorf, Centrifuge 5810, Beckman Coulter, Allegra 64R)
Otoanalizör	(Rochea, Simens)
Spektrofotometre	(SHIMADZU UV-1601, Versamax Mikroplate Reader)
Hassas Terazi	(METTLER TOLEDO AB 204-S)
Saf Su Arıtma Cihazı	(Kros)
Buzdolabı (+4°C),	(Arçelik, Vestel)
Derin Dondurucu (-20, -80°C)	(Thermo Electron Corporation Farma -86C ULT Freezer)
Vorteks	(IKA® Vortex, Genius 3)
Tartım Aleti	(Tanita Body Composition Analyzer, TBF-300)
pH Metre	HANNA Instruments pH211
Paraokson	SIGMA
Fenilasetat	ALDRICH
Dihidroksumarin	ALDRICH
Tris - HCl	AppliChem
CaCl ₂	MERCK

5.2. Yöntem

5.2.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Araştırmamız randomize, sağlıklı gönüllüler üzerinde uygulanan bir çalışmadır. Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, "Postprandiyal lipemide dolaşımdaki endotelial progenitor hücre (EPC) düzeyi ve bunun lipid düzeyi ile ilişkisi" isimli bilimsel araştırma projesinin bir parçası olarak 2012 Ocak ayında başlamış ve aynı yılın Mayıs ayı itibari ile bu kısmı tamamlanmıştır.

Çalışmamız, yaş ve kilo oranları dağılımı, toplumun sosyolojik ve ekonomik açıdan farklı kesimlerinden, uygun olabilecek gönüllülerin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada OTTT uygulanan toplam 102 gönüllü üzerinden 96 gönüllü (51 erkek, 45 kadın) seçildi. Seçim yapılırken kadın/erkek oranı ve yaş dağılımının uygun olmasına dikkat edildi. Çalışmamızda, 18-55 yaş arasında, 51 erkek, 45 kadın gönüllüden alınan kan örnekleriyle deneyler gerçekleştirildi. Çalışmamızda gebelik, akut ve kronik böbrek ve karaciğer rahatsızlığı, sindirim-emilim bozukluğu olanlar, koroner arter hastalığı, diyabet mellitus, hipertansiyon, kanser ve endokrin bozukluk, menopoz dönemini geçirmiş kadınlar, düzenli ilaç, sigara ve alkol kullanımı dışlama kriteri olarak belirlendi.

Çalışmamızın yürütülebilmesi için; Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu'ndan 04062012-19 no'lu karar ile onay alındı (Bkz. Ek1: Etik Kurul Kararı). Ayrıca KTÜ, Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı tarafından yürütülen 2010.114.001.3 numaralı ve "Postprandiyal lipemide dolaşımdaki endotelial progenitor hücre (EPC) düzeyi ve bunun lipid düzeyi ile ilişkisi" isimli bilimsel araştırma projesi (BAP) kapsamında yürütülmüş ve KTÜ BAP programı desteği ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil olan gönüllülere çalışma ile ilgili gereken bilgiler verilmiş ve bu kişilerin gerekli bilgileri de (hastalık ve aile öyküleri, sosyal yaşam vs.) alınarak kaydedildi. Çalışmamızda yer alan 102 gönüllünün aydınlatılmış onamları alındı (Bkz. Ek.3 Onam Formu Örneği).

Çalışmaya katılan gönüllülerin, OTTT uygulaması öncesinde, antropometrik değerlendirmeleri; impedanslı tartı kullanılarak; vücut ağırlıkları (kg), vücut yağ yüzdeleri, vücut kütle endeksleri (BMI) hesaplandı. Ayrıca mezür ile bel çevre değerleri ve kalça çevre değerleri ölçülerek “cm” cinsinden kaydedildi.

5.2.2. Oral Triglisericid Tolerans Testinin (OTTT) Uygulanması

Oral triglisericid tolerans testi (OTTT), açlık ve yağlı bir öğün sonrasında 2,4 ve 6'ncı saatlerde kan alınarak tokluk TG seviyelerinin belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu çalışmada yer alan OTTT öğünü, Cortes ve ark. ile Patsch ve ark.'ın önerdiği uygulamalar, toplumsal gıda tüketimi ve tolere edebilirlik göz önüne alınarak hazırlandı (118, 119). OTTT yağlı öğünü; % 24.1 karbohidrat, %62.5 yağ, %13.4 protein ve toplamda ise; 1100 kcal olacak şekilde 80 g yağ içermekteydi. OTTT öğünün hazırlığı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Gönüllülere uygulanacak OTTT öncesi günün akşamında saat 20:00 itibari ile yiyecek ve içecek tüketmemeleri (su hariç) öğütlenip, 12 saatlik açlık sonrası ertesi gün sabah 08:00-9:00 arasında OTTT uygulandı. Kan örnekleri açlık ve OTTT sonrası 2, 4 ve 6'ncı saatlerde olmak üzere toplamda dört defa, jelli vakumlu serum tüplerine (BD) alındı. Bu süre içinde kişilere, günlük sürdürdükleri aktivitelerinde bir değişiklik yapmadan devam etmeleri öğütlendi ve sadece ihtiyaçları kadar su almalarına müsaade edilip başka herhangi bir yiyecek içecek kullanmamaları tembihlendi. Kan örnekleri, 15 dk kadar oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3000 rpm 'de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası serum örnekleri 1 mL'lik ependorf tüplerde biyokimyasal analizler yapılana kadar -80 C^o'de (derin dondurucuda) muhafaza edildi.

5.2.3. Lipid Parametrelerin Ölçülmesi

Lipid ve lipoprotein parametreleri, KTÜ Farabi Hastanesi, Rutin Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Gönüllülerin serum numunelerinde; total kolesterol, Triglisericid (TG) , HDL kolesterol (HDL-K), LDL kolesterol (LDL-K), VLDL parametreleri sadece 12 saatlik açlık serumunda ölçülürken, TG seviyeleri tüm postprandiyal 2, 4 ve 6'ncı saatlerdeki numunelerde de ölçüldü. Sözü geçen parametrelerin ölçümleri Roche Cobas 8000 Modüler otoanalizöründe, orijinal Roche

kitleri kullanılarak kolorimetrik olarak ölçüldü. TG ve kolesterol değerleri kolorimetrik enzimatik yöntem ile, HDL-K ve LDL-K ise non-immünolojik olarak homojen kolorimetrik enzimatik yöntem ile belirlendi.

5.2.4. Serum PON1 Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Tayini

Serum PON1 enzimi paraoksonaz enzim aktivitesi ile paraoksonu (O,O-dietil-O-p-nitrofenol fosfat) hidrolize ederek dietil fosfat ve p-nitrofenole ayırır. P-nitrofenolün 405 nm 'deki absorbansı, serum PON1 in paraoksonaz aktivitesi ile doğru orantılıdır.

Aktivite ölçümü için; 100 mM Tris-HCl tamponu (pH: 8.00), 1 mM CaCl₂, 1 mM paraokson olacak şekilde hazırlanan substrat, çalışmaya başlamadan hemen önce taze olarak hazırlandı.

Tablo 2. Ölçüm için hazırlanan serum ve substrat miktarları.

	Numune	Kör
Serum	15 µL	-
Substrat	285 µL	285 µL
dH ₂ O	-	15 µL

Aktivite ölçümleri için Versamax Mikroplate Reader cihazında, 25⁰C' de, 405 nm dalga boyunda, 3 dk süreyle, köre karşı kinetik okuma yapıldı ve delta absorbans alınarak aşağıdaki formüle göre enzim aktiviteleri hesaplandı.

$$\text{Enzim Aktivitesi (U/L)} = \frac{\Delta A}{\text{dakika}} \times \frac{V_t \times 10^6}{\epsilon \times l \times V_s}$$

V_t: Toplam hacim (µL)

V_s: Numune hacmi (µL)

ε: Molar absobtivite sabiti (405 nm için 18053 M⁻¹ cm⁻¹)

l: Işık yolunun uzunluğu (cm)

ΔA: Son absorbans ile ilk absorbans arası fark (A₂ – A₁)

Çalışmanın içi (within-run) varyasyon katsayısı (%CV)(n=6); % 4.23 olarak bulundu.

$$\%CV = \frac{\text{Standart sapma}}{\text{Aritmetik ortalama}}$$

5.2.5. Serum PON1 Arilesteraz Enzim Aktivitesi Tayini

Serum PON1 enzimi arilesteraz enzim aktivitesi ile fenilasetatı hidrolize ederek fenol ve asetata ayırır. Fenolün 270 nm 'deki absorbanı, serum PON1'in arilesteraz aktivitesi ile doğru orantılıdır.

Aktivite ölçümü için; 20 mM Tris-HCl tamponu (pH: 8.00), 1 mM CaCl₂, 1 mM fenilasetat olacak şekilde hazırlanan substrat, çalışmaya başlamadan hemen önce taze olarak hazırlandı. Tablo 5'de numune ve kör hazırlanış miktarları verilmiştir.

Tablo 3. Ölçüm için hazırlanan serum ve substrat miktarları

	Numune	Kör
Serum	5 µL	-
Substrat	995 µL	995 µL
dH ₂ O	-	5 µL

Aktivite ölçümleri için SHIMADZU UV-1601 cihazında, 25 °C'de, 270 nm dalga boyunda, 2 dk süreyle, köre karşı kinetik okuma yapıldı ve delta absorbanı alınarak aşağıdaki formüle göre enzim aktiviteleri hesaplandı.

$$\text{Enzim Aktivitesi (U/L)} = \frac{\Delta A}{\text{dakika}} \times \frac{V_t \times 10^6}{\epsilon \times f \times V_s}$$

V_t: Toplam hacim (µL)

V_s: Numune hacmi (µL)

ε: Molar absorbtivite sabiti (270 nm için 1310 M⁻¹ cm⁻¹)

f: Işık yolunun uzunluğu (cm)

ΔA: Son absorbanı ile ilk absorbanı arası fark (A₂ – A₁)

Çalışmanın intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) (n=6); % 2.15 olarak bulundu.

5.2.6. Serum PON1 Laktonaz Enzim Aktivitesi Tayini

Serum PON1 enzimi laktonaz enzim aktivitesi ile dihidrokumarini hidrolize ederek 3-(o-hidroksifenil) propiyonik aside çevirir ve 3-(o-hidroksifenil) propiyonik asidin 270 nm 'deki absorbanısı, serum PON1'in laktonaz aktivitesi ile doğru orantılıdır.

Aktivite ölçümü için; 50 mM Tris-HCl tamponu (pH: 8.00), 1 mM CaCl₂, 1 mM dihidrokumarin olacak şekilde hazırlanan substrat, çalışmaya başlamadan hemen önce taze olarak hazırlandı.

Tablo 4. Ölçüm için hazırlanan seum ve substrat miktarları

	Numune	Kör
Serum	5 µL	-
Substrat	995 µL	995 µL
dH ₂ O	-	5 µL

Aktivite ölçümleri için SHIMADZU UV-1601 cihazında, 37 °C'de, 270 nm dalga boyunda, 2 dk süreyle, köre karşı kinetik okuma yapıldı ve delta absorbanı alınarak aşağıdaki formüle göre numunelerdeki enzim aktivitesi hesaplandı.

$$\text{Enzim Aktivitesi (U/L)} = \frac{\Delta A}{\text{dakika}} \times \frac{V_t \times 10^6}{\epsilon \times f \times V_s}$$

V_t: Toplam hacim (µL)

V_s: Numune hacmi (µL)

ε: Molar absobtivite sabiti (270 nm için 1295 M⁻¹ cm⁻¹)

f: Işık yolunun uzunluğu (cm)

ΔA: Son absorbanı ile ilk absorbanı arası fark (A₂ – A₁)

Çalışmanın intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) (n=6); % 2.31 olarak bulundu.

5.2.7. Biyokimyasal Parametrelere Ait İndekslerin ve Oranların Hesaplanması

Zamana karşı oluşturulan TG değişim grafiği üzerinden; grafik altındaki alan (Area Under Curve=AUC) değerleri yamuk alanı (trapezoid kuralına göre) hesaplanarak bu AUC değerlerine göre çalışma grupları sıralanarak üç eşit gruba ayrıldı (129). Belirlenen düşük, orta ve yüksek AUC değerlerine göre biyokimyasal parametre seviyeleri değerlendirildi. Formüller Tablo 5’ de verilmiştir.

Tablo 5. Açlık veya Postprandiyalde Değerlendirilen İndeks ve Oranların Formülleri

İndeks ve Oranlar	Formülleri
AUC	Açlık TG (mg/dL) + 2 x [TG _{2.saat} (mg/dL) + TG _{4.saat} (mg/dL)] + TG _{6.saat} (mg/dL) ^a
BMI	[Vücut ağırlığı (kg)]/[boy ² (m)] ^b
Bel/Kalça	Bel (cm)/Kalça (cm) ^c

^a: Trigliserid eğri altındaki alan değeri (Guerci'den, 129), ^b: Vücut kütle indeksi(Thomas'dan, 130), ^c: Bel/kalça oranı (Singh'den, 131).

5.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler, aritmetik ortalama ve standart sapma (X±Standart Sapma) olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak verilerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Simirnov” testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyanlarda ortalamalar arasındaki farkın önemliliğini analiz etmek için One-Way ANOVA ve Student-t testi, uymayanlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla bağımsız grupların değerlendirmesi; parametrik değerlerde; ANOVA testi ve grup içindeki posthoc değerlendirmeler; Tukey testi; parametrik olmayanlarda Kruskal Wallis testi ve grup içindeki posthoc değerlendirmelerde Mann Whitney-U testi uygulandı. İki den fazla bağımlı grupların karşılaştırılmasında; tekrarlayan analizlerde kullanılan Multiple Varyans analizi ve posthoc olarak Bonferroni testi ile gruplar arası ve grup içi değerler değerlendirildi. İstatistiksel testlerdeki sonuçların p<0.05 olması durumunda anlamlı farklılık kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Çalışma Grubu Antropometrik Değerler

Çalışma gruplarına ait antropometrik değerler Tablo 6'de sunulmuştur. Çalışmaya katılan erkeklerin yaş, bel/kalça oranı, boy, ağırlık ve vücut kütle indeksi kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Vücut yağ oranı ise kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksektir.

Tablo 6. Çalışma gruplarına ait antropometrik değerler

Parametreler	Kadın (n=45)	Erkek (n=51)	P
Yaş (yıl)	27 ± 91	34 ± 11 ^a	0.000
Bel/Kalça (cm)	0.8 ± 0.06	0.9 ± 0.06 ^a	0.000
Boy (cm)	162 ± 0.1	175 ± 0.1 ^a	0.000
Ağırlık (kg)	63 ± 13.5	83 ± 14.1 ^a	0.000
BMI(kg/m ²)	24 ± 4.74	27 ± 4.02 ^a	0.001
Vücut yağ oranı (%)	26.8 ± 8.6	21 ± 6.1 ^a	0.000

^a: Kadınlardan anlamlı farklı ($P < 0.05$)

Çalışma grubunun, kadın ve erkeklere göre, biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmesi Tablo 7 'de yer almaktadır.

Tablo 7. Çalışma gruplarına ait biyokimyasal parametreler

Parametreler	Kadın (n=45)	Erkek (n=51)	P
AUC	693 ± 304	1154 ± 488 ^a	0.000
TG (mg/dL)	75 ± 33	116 ± 56 ^a	0.000
(CI %95)	[70 (65-85)]	[105 (100-132)]	
TK(mg/dL)	175 ± 28	195 ± 38 ^a	0.004
LDL-K (mg/dL)	94 ± 22	122 ± 34 ^a	0.000
HDL-K (mg/dL)	61 ± 12	45 ± 9 ^a	0.000
Glukoz (mg/dL)	90 ± 8	95 ± 14 ^a	0.009
(CI %95)	[90 (88-92)]	[94 (91-99)]	
PON1			
Paraoksonaz (U/L)	69.5 ± 48.3	58.5 ± 43.2	0.181
(CI%95)	67 (55-84)	62 (46-71)	
Arilesteraz (U/mL)	44.2 ± 11.3	42.8 ± 11.5	0.561
Laktonaz (U/mL)	18 ± 4.2	16.1 ± 2.7 ^a	0.011
Paraoksonaz / HDL-K	1.16 ± 0.82	1.34 ± 1.00	0.456
Arilesteraz / HDL-K	0.75 ± 0.22	0.97 ± 0.33 ^a	0.000
Laktonaz / HDL-K	0.30 ± 0.09	0.37 ± 0.08 ^a	0.001

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^a: Kadınlardan anlamlı farklı, (CI%95);nonparametrik değerler için median CI%95 değerleri

Çalışmaya katılan kadın ve erkekler arasında, AUC, TG, TK, LDL-K HDL-K ve glukoz değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. HDL-K erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak düşüktür. AUC değerleri ile TG, TK, LDL-K ve glukoz düzeyleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksektir.

Paraoksonaz ve Arilesteraz enzim aktiviteleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, Laktonaz enzim aktivitesi kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksektir.

İki grup arasında Paraoksonaz/HDL-K oranı açısından anlamlı bir fark yoktur. Arilesteraz/HDL-K ve Laktonaz/HDL-K oranları erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksektir.

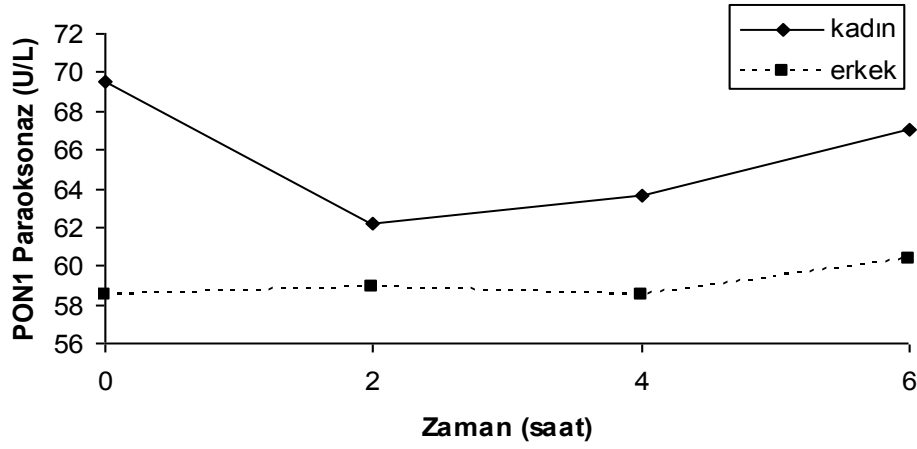
Paraoksonaz, Arilesteraz ve Laktonaz enzim aktivitelerinin, erkek ve kadın gruplarında zamana bağlı değişimi sırasıyla Tablo 8, 9 ve 10'da sunulmuştur.

Tablo 8. PON1 paraoksonaz enzim aktivitesinin zaman bağılı değişimi

Paraoksonaz (U/L)	Kadın (n=45)	Erkek (n=51)
0. saat	69.5 ± 48.3	58.5 ± 43.2
2. saat	62.2 ± 40.1	58.9 ± 44.0
4. saat	63.6 ± 42.1	58.5 ± 43.1
6. saat	67.0 ± 45.3	60.3 ± 45.6
P	0.429	0.924

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kadın ve erkek grubunda PON1 paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağılı değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kadınlarda ve erkeklerde paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağılı değişimini gösteren grafik Şekil 14’de sunulmuştur.



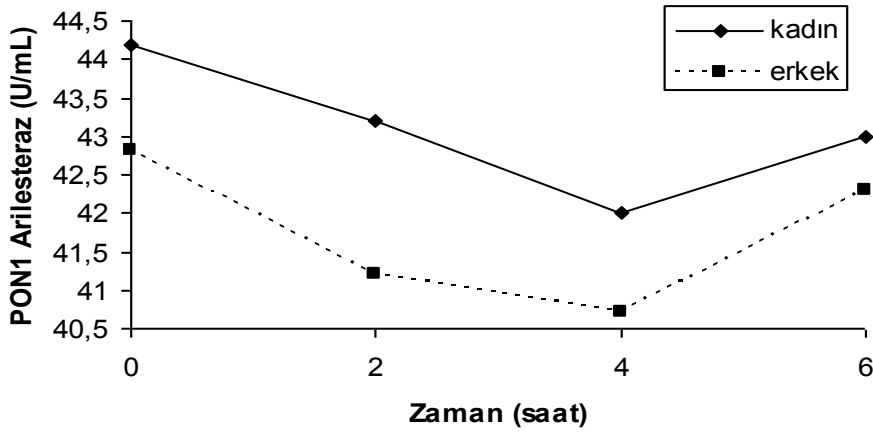
Şekil 14. Paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağılı değişimi

Tablo 9. PON1 Arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağılı değişimi

Arilesteraz (U/mL)	Kadın (n=45)	Erkek (n=51)
0. saat	44.2 ± 11.3	42.8 ± 11.5
2. saat	43.2 ± 9.3	41.2 ± 10.2
4. saat	42.0 ± 9.2	40.7 ± 9.8 ^a
6. saat	43.0 ± 9.0	42.3 ± 10.3
P	0.176	0.02

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^a: 0. saate göre anlamlı farklı

Arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağılı değişimi kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı değilken, erkeklerde aktivitenin zamana bağılı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Erkeklerde 4'ncü saatteki enzim aktivitesi 0'ncı saate göre anlamlı olarak azalmıştır. Kadınlarda ve erkeklerde arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağılı değişim grafiği Şekil 15'da gösterilmiştir.



Şekil 15. Arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağılı değişimi

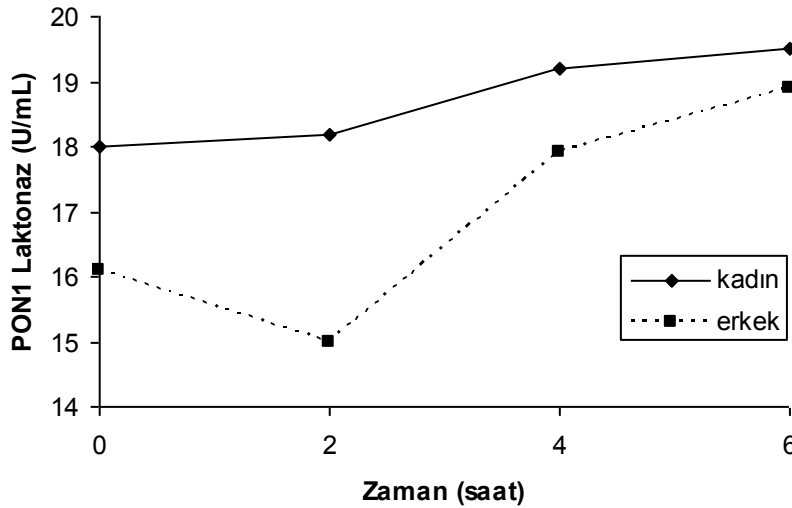
Tablo 10. PON1 Laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağılı değişimi

Laktonaz (U/mL)	Kadın (n=45)	Erkek (n=51)
0. saat	18.0 ± 4.2	16.1 ± 2.7
2. saat	18.2 ± 5.5	15.0 ± 3.57 ^a
4. saat	19.2 ± 6.0	17.9 ± 5.3 ^{ab}
6. saat	19.5 ± 5.4	18.9 ± 4.6 ^{ab}
P	0.059	0.000

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^a: 0. saate göre, ^b: 2. saate göre anlamlı farklı.

Kadınlarda laktonaz enzimi aktivitesinin zamana bağılı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Erkeklerde ise laktonaz enzim aktivitesi zamana bağılı olarak anlamlı şekilde değişmiştir. Erkeklerde laktonaz enzim aktiviteleri 4 ve 6'ncı saatlerde 0 ve 2'nci saate göre anlamlı olarak artmış, 2'nci saatte ise 0'ncı saate göre anlamlı olarak azalmıştır.

Laktonaz enzim aktivitesinin, kadınlarda ve erkeklerde, zamana bağılı değişim grafiği şekil 16'da verilmiştir.



şekil 16. PON1 Laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağılı değişimi

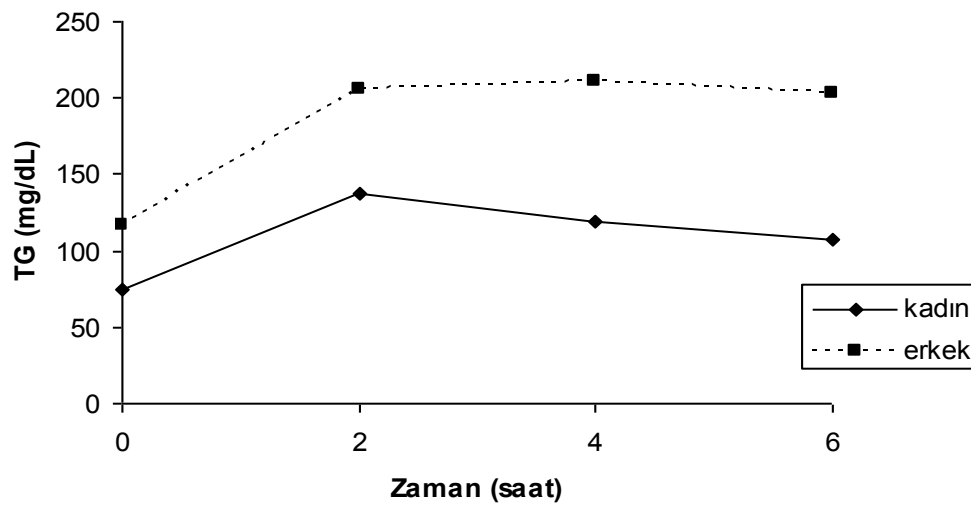
Her iki grupta da serum TG düzeyleri zamana bağlı olarak anlamlı olarak değişmiştir. Kadın ve erkeklerde zamana bağlı serum TG düzeylerinin değişimi, Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Zamana bağlı serum TG düzeyleri

TG (mg/dL)	Kadın (n=45)	Erkek (n=51)
0. saat	75 ± 33	116 ± 56
2. saat	137 ± 57 ^a	206 ± 75 ^a
4. saat	119 ± 66 ^a	211 ± 95 ^a
6. saat	107 ± 59 ^{abc}	203 ± 117 ^a
<i>P</i>	0.002	0.000

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^a: 0 saatten, ^b: 2.saatten, ^c: 4. saatten anlamlı farklı

Kadınlarda TG düzeyleri 2’nci saatte 0’nci saate göre anlamlı bir artış göstermiş, 4’üncü saatte 2’nci saate göre anlamlı bir azalış görülmüştür. 6’ncı saat TG düzeyleri ise 4’üncü saate göre anlamlı olarak azalmıştır. Erkeklerde, TG düzeylerinde, 2’nci ve 4’üncü saatlerde 0’nci saate göre anlamlı bir artış gözlenirken, 6’ncı saatteki azalış 4’üncü saate göre istatistiksel olarak anlamlı değildir. Şekil 17’de, kadın ve erkeklerin serum TG düzeylerinin zamana bağlı değişimi görülmektedir.



Şekil 17. Serum TG düzeylerinin zamana bağlı değişimi

6.2. PPL Sıralamasına Göre Sınıflandırılan Üç Gruptaki Kişilerin Verileri

6.2.1. Kadınlarda PPL Sıralamasına Göre Sınıflandırılan Üç Gruptaki Kişilerin Verileri

Kadınlarda, PPL'ye göre sıralama yapılarak kişiler üç eşit gruba ayrılmıştır. Bu grupların antropometrik değerleri ve biyokimyasal parametrelerine ait ortalama değerler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Kadınlarda PPL sıralamasına göre sınıflandırılan üç grubun ortalama değerleri

Parametreler	1.Grup (n=15)	2.Grup (n=15)	3.Grup (n=15)	P
AUC (en düşük– en yüksek)	437 ± 54 (324 – 523)	619 ± 52 (528 - 694)	1023 ± 303 ^a (722 - 1639)	0.000
Yaş (yıl)	25 ± 7	26 ± 9	29 ± 10	0.158
Bel/Kalça	0.76 ± 0.07	0.77 ± 0.06	0.79 ± 0.07	0.174
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 3.3	24.2 ± 4.8	25 ± 5.8	0.242
Vücut yağ oranı (%)	25.5 ± 8.1	27 ± 8	28 ± 9.9	0.437
TG (mg/dL)	51 ± 8	70 ± 19	105 ± 37 ^a	0.000
TK (mg/dL)	170 ± 27	158 ± 22	196 ± 19 ^a	0.004
LDL-K (mg/dL)	88 ± 18	83 ± 20	109 ± 19 ^a	0.006
HDL-K (mg/dL)	66 ± 15	55 ± 8	62 ± 11	0.459
Glukoz (mg/dL)	87 ± 7	91 ± 8	93 ± 8	0.027
PON1				
Paraoksonaz (U/L)	62.2 ± 48.9	68.2 ± 47.9	78.1 ± 50	0.389
Ariesteraz (U/mL)	38.3 ± 11.8	45.9 ± 9.5	48.3 ± 10.6 ^a	0.022
Laktonaz (U/mL)	17.8 ± 4.5	18.3 ± 5.1	18.0 ± 3.1	0.876
Paraoksonaz / HDL-K	0.98 ± 0.83	1.25 ± 0.89	1.26 ± 0.75	0.355
Ariesteraz / HDL-K	0.61 ± 0.21	0.84 ± 0.18	0.79 ± 0.21 ^a	0.024
Laktonaz / HDL-K	0.28 ± 0.09	0.33 ± 0.08	0.30 ± 0.09	0.496

P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^a: 1.gruptan anlamlı farklı

Kadınlarda AUC sıralamasına göre kişiler üç eşit gruba ayrıldığında, alt (1. grup) ve üst (3. grup) gruplar arasında TG, TK ve LDL-K değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. TG, TK ve LDL-K düzeyleri üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir.

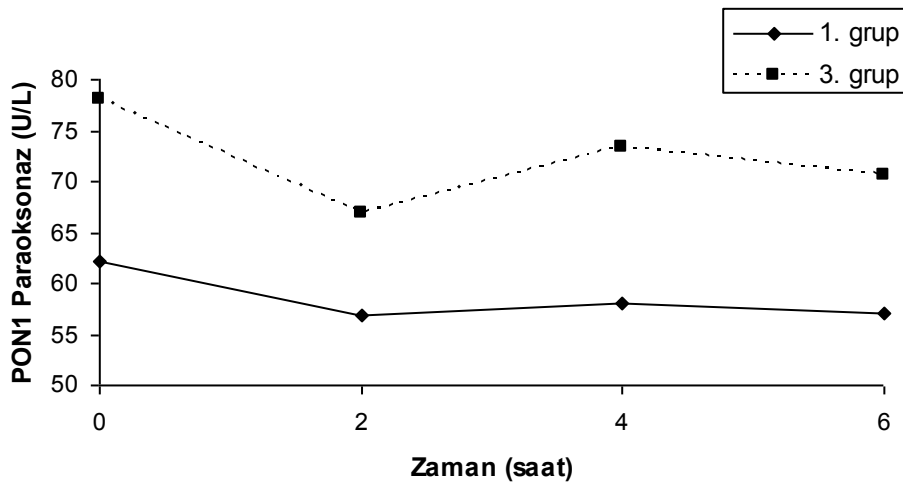
Paraoksonaz ve laktonaz enzim aktiviteleri açısından alt ve üst gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Arilesteraz enzim aktivitesi ise üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir. Üst ve alt gruplar arasında oranlar karşılaştırıldığında arilesteraz/HDL-K oranının üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir.

Kadınlarda PPL sıralamasına göre belirlenen üç grubun, zamana bağlı paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz enzim aktivitesi değişimleri sırasıyla Tablo 13, 14, 15'de ve Şekil 18, 19, 20'de verilmiştir.

Tablo 13. Kadınlarda PPL sıralamasına göre sınıflandırılan üç grubun PON1 paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

Paraoksonaz (U/L)	1.Grup (n=15)	2.Grup (n=15)	3.Grup (n=15)
0. saat	62.2 ± 49.0	68.2 ± 47.9	78.1 ± 49.9
2. saat	56.8 ± 45.1	62.7 ± 44.4	66.9 ± 31.5
4. saat	57.1 ± 47.6	63.0 ± 45.1	70.5 ± 34.4
6. saat	58.1 ± 43.5	69.6 ± 54.6	73.4 ± 37.9
<i>P</i>	0.116	0.705	0.575

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi



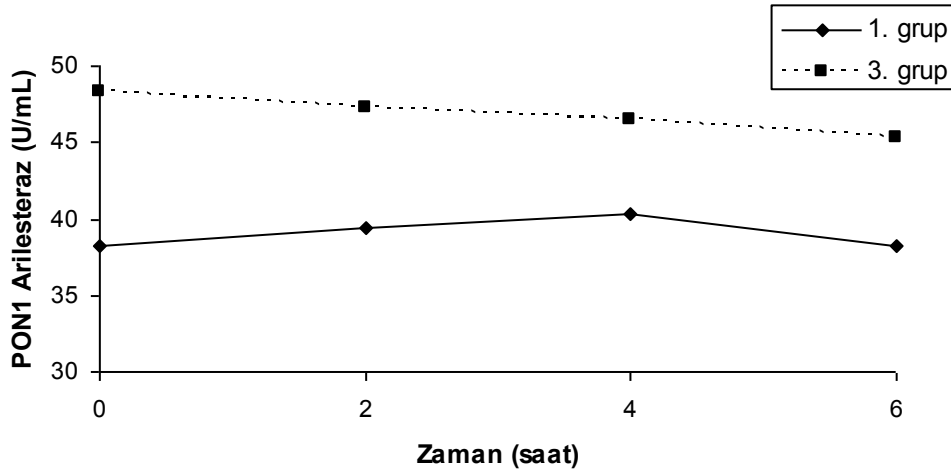
Şekil 18. Kadınlarda PON1 paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

Her üç grupta da paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 14. Kadınlarda PPL sıralamasına göre sınıflandırılan üç grubun PON1 arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

Arilesteraz (U/mL)	1.Grup (n=15)	2.Grup (n=15)	3.Grup (n=15)
0. saat	38.3 ± 11.8	45.9 ± 9.5	48.3 ± 10.6
2. saat	39.4 ± 8.4	44.9 ± 11.4	45.3 ± 7.0
4. saat	38.3 ± 8.2	41.1 ± 7.7 ^a	46.5 ± 10.0
6. saat	40.3 ± 7.4	41.4 ± 7.9 ^a	47.2 ± 9.1
<i>P</i>	0.521	0.001	0.719

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^a: 0.saatten anlamlı farklı



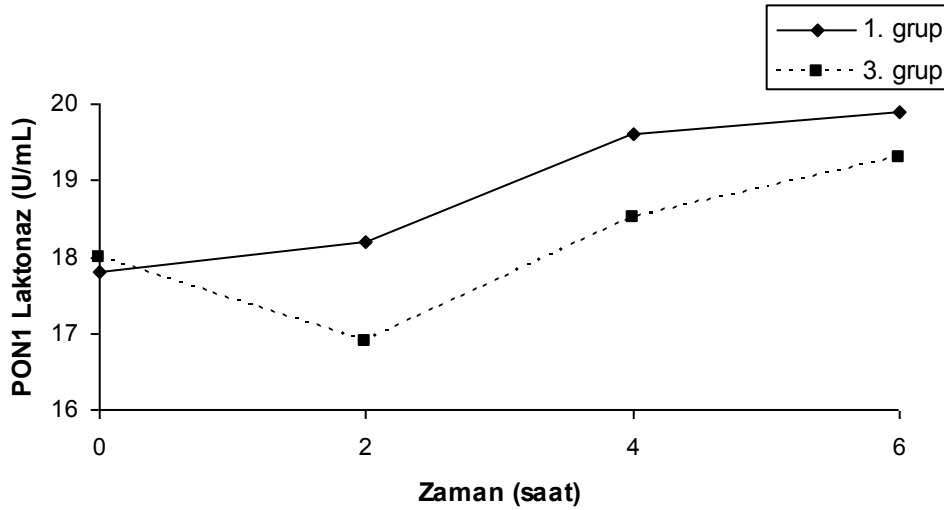
Şekil 19. Kadınlarda PON1 arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

Kadınlarda, arilesteraz enzim aktivitesinin değişimi 2'nci grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 2'nci grupta, 4 ve 6'ncı saatlerde enzim aktivitesi 0'ıncı saate göre anlamlı bir azalış göstermiştir. 1 ve 3'üncü grupta ise enzim aktivitesinde saatler arasında anlamlı bir değişim olmamıştır.

Tablo 15. Kadınlarda PPL sıralamasına göre sınıflandırılan üç grubun PON1 laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

Laktonaz (U/mL)	1.Grup (n=15)	2.Grup (n=15)	3.Grup (n=15)
0. saat	17.8 ± 4.5	18.3 ± 5.0	18.0 ± 3.1
2. saat	18.2 ± 3.6	19.4 ± 7.6	16.9 ± 4.5
4. saat	19.6 ± 4.1	19.6 ± 7.8	18.5 ± 5.9
6. saat	19.9 ± 4.8	19.5 ± 6.9	19.3 ± 4.4
<i>P</i>	0.082	0.587	0.195

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi



Şekil 20. Kadınlarda PON1 laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

Her üç grupta da laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

6.2.2. Erkeklerde AUC Sıralamasına Göre Sınıflandırılan Üç Gruptaki Kişilerin Verileri

Erkeklerde, PPL'ye göre sıralama yapılarak kişiler üç eşit gruba ayrılmıştır. Bu grupların antropometrik değerleri ve biyokimyasal parametrelerine ait ortalama değerler Tablo 16'da sunulmuştur.

Erkeklerde AUC sıralamasına göre kişiler üç eşit gruba ayrıldığında, alt (1. grup) ve üst (3. grup) gruplar arasında antropometrik değerler ve biyokimyasal parametreler

açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. TG, TK ve LDL-K düzeyleri üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir. HDL-K düzeyi ise üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak düşüktür. Yaş, vücut kütle indeksi (BMI) ve vücut yağ oranı üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir.

Enzim aktiviteleri zamana bağlı olarak her üç grupta da anlamlı farklılık göstermezken, arilesteraz/HDL-K ve laktonaz/ HDL-K oranları üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir.

Tablo 16. Erkeklerde PPL sıralamasına göre sınıflandırılan üç grubun ortalama değerleri

Parametreler	1.Grup (n=17)	2.Grup (n=17)	3.Grup (n=17)	P
AUC (en düşük – en yüksek)	668 ± 147 (384 – 887)	1090 ± 137 (916 ± 1388)	1705 ± 354 ^a (1406 – 2400)	0.000
Yaş (yıl)	28 ± 10	35 ± 11	40 ± 10 ^a	0.001
Bel/Kalça	0.88 ± 0.06	0.92 ± 0.04	0.94 ± 0.06 ^a	0.019
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 3.5	28.1 ± 3.9	28.6 ± 3.4 ^a	0.001
Vücut yağ oranı (%)	16.5 ± 5.7	22.3 ± 5.7	24.3 ± 4.5 ^a	0.000
TG (mg/dL)	68 ± 18	108 ± 25	172 ± 57 ^a	0.000
TK (mg/dL)	170 ± 28	197 ± 33	219 ± 36 ^a	0.000
LDL-K (mg/dL)	99 ± 26	125 ± 30	142 ± 32 ^a	0.000
HDL-K (mg/dL)	50 ± 7	45 ± 6	40 ± 10 ^a	0.006
Glukoz (mg/dL)	93 ± 5	91 ± 8	101 ± 21	0.309
(CI%95)	[94 (89-96)]	[90 (88-96)]	[97 (90-110)]	
PON1				
Paraoksonaz (U/L) (CI%95)	50.1 ± 44.4 [30 (27-70)]	68.2 ± 47.8 [66 (42-96)]	57.2 ± 37.3 [64 (41-79)]	0.352
Arilesteraz (U/mL)	39.1 ± 8.40	45.8 ± 13.0	43.4 ± 12.2	0.241
Laktonaz (U/mL)	15.7 ± 1.9	16.6 ± 2.5	16.0 ± 3.6	0.789
Paraoksonaz / HDL-K	0.96 ± 0.76	1.56 ± 1.09	1.50 ± 1.07	0.117
Arilesteraz / HDL-K	0.79 ± 0.19	1.04 ± 0.32	1.11 ± 0.37 ^a	0.004
Laktonaz / HDL-K	0.32 ± 0.07	0.37 ± 0.06	0.41 ± 0.11 ^a	0.012

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^a: 1. gruptan anlamlı farklı, (CI%95);nonparametrik değerler için median CI%95 değerleri

Erkeklerde PPL'ye göre belirlenen üç grubun, zamana bağlı PON1'in paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz enzim aktivitesi değişimleri sırasıyla Tablo 17, 18, 19 'da verilmiştir.

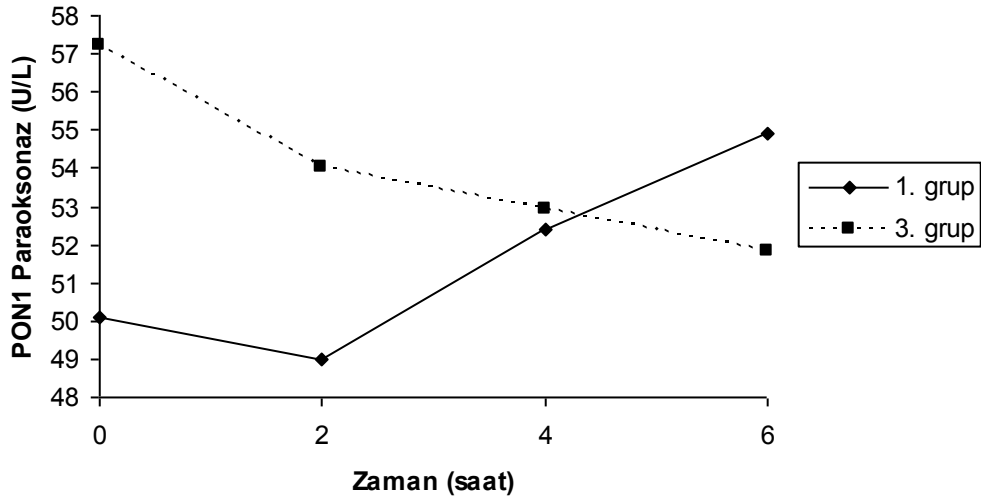
Paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri her üç grupta da, zaman bağlı olarak anlamlı şekilde değişmezken özellikle üçüncü grupta yüksek paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi dikkat çekerken, yine yüksek TG düzeyine sahip üçüncü grubun postprandial peryotta PON1 paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerindeki düşüş dikkat çekiciydi. Ayrıca, laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı olarak artış yönündeki değişimi her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 17. Erkeklerde PPL'ye göre sınıflandırılan üç grubunPON1 paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

Paraoksonaz (U/L)	1.Grup (n=17)	2.Grup (n=17)	3.Grup (n=17)
0. saat	50.1 ± 44.4	73.8 ± 55.8	57.2 ± 37.3
2. saat	49.0 ± 41.1	73.7 ± 52.9	54.0 ± 34.8
4. saat	52.4 ± 41.8	70.2 ± 51.5	52.9 ± 34.4
6. saat	54.9 ± 42.6	74.1 ± 55.2	51.8 ± 36.7
P	0.173	0.785	0.099

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Erkeklerde PPL sıralamasına göre üst ve alt gruplardaki PON1'in paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimini gösteren grafikler sırasıyla Şekil 21 ve 22'de sunulmuştur.

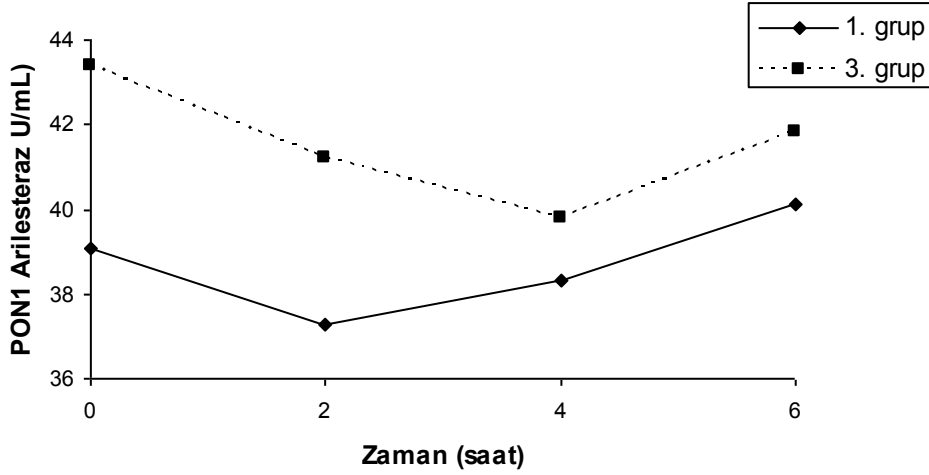


Şekil 21. Erkeklerde PON1 paraoksonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

Tablo 18. Erkeklerde PPL sıralamasına göre sınıflandırılan üç grubun PON1 arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

Arilesteraz (U/mL)	1.Grup (n=17)	2.Grup (n=17)	3.Grup (n=17)
0. saat	39.1 ± 8.4	45.8 ± 13.0	43.4 ± 12.2
2. saat	37.3 ± 5.7	45.0 ± 12.8	41.2 ± 10.0
4. saat	38.3 ± 7.1	43.9 ± 10.7	39.8 ± 10.9
6. saat	40.1 ± 8.3	44.9 ± 11.7	41.8 ± 10.7
<i>P</i>	0.310	0.389	0.236

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi



Şekil 22. Erkeklerde PON1 arilesteraz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

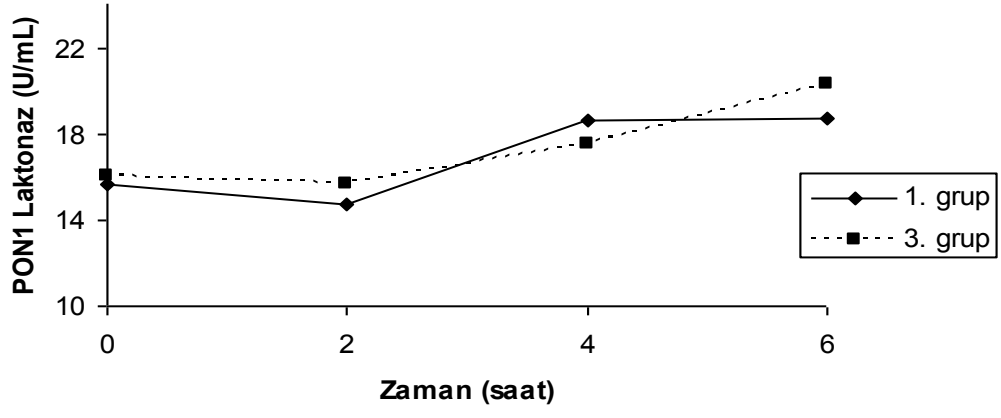
Tablo 19. Erkeklerde PPL sıralamasına göre sınıflandırılan üç grubun PON1 laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

Laktonaz (U/mL)	1.Grup (n=17)	2.Grup (n=17)	3.Grup (n=17)
0. saat	15.7 ± 1.9	16.6 ± 2.5	16.0 ± 3.6
2. saat	14.7 ± 3.7	14.6 ± 2.8 ^a	15.7 ± 4.1
4. saat	18.6 ± 4.9 ^b	17.6 ± 4.9	17.5 ± 6.2
6. saat	18.7 ± 4.5 ^{ab}	17.7 ± 4.1 ^b	20.3 ± 5.0 ^{ab}
P	0.001	0.029	0.003

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^a: 0.saatten, ^b: 2. saatten farklı

Birinci grupta laktonaz enzim aktivitesi 4'üncü ve 6'ncı saatlerde 2'nci saate göre anlamlı olarak artarken, 6'ncı saatte 0'ıncı saate göre anlamlı bir artış görülmüştür. Laktonaz enzim aktivitesinin 2'nci gruptaki değişimi ise 2'nci saatte 0'ıncı saate göre anlamlı bir düşüş, 6'ncı saatte 2'nci saate göre anlamlı bir artış şeklindedir. 3'ncü grupta, 6'ncı saatteki artış 0 ve 2'nci saatlere göre istatistiksel olarak anlamlıdır.

Erkeklerde PPL sıralamasına göre üst ve alt gruplardaki laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimini gösteren grafik Şekil 23'de sunulmuştur.



Şekil 23. Erkeklerde PON1 laktonaz enzim aktivitesinin zamana bağlı değişimi

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Literatürde, kalıntı lipoproteinlerin monositler, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri gibi damar yapısındaki hücreleri doğrudan etkileyip aterogeneizde rol aldıkları yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (110). Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, hipertrigliserideminin, diğer faktörlerden bağımsız olarak, KAH için başlı başına bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (111). 2004 yılında yayınlanan, 26 ayrı takip çalışmasından oluşan “Asia Pacific Cohort Studies Collaboration” adlı çalışmada yüksek TG düzeylerine sahip kişilerde KAH gelişme riskinin yüksek olduğu belirlenmiş ve serum TG düzeylerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (122).

PPL'nin değerlendirilip, paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz enzim aktiviteleri ile PPL seviyesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladığımız bu çalışma sağlıklı gönüllü şahıslar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya, yaşları 18 ile 55 arasında değişen, 45 kadın, 51 erkek olmak üzere toplam 96 kişi katılmıştır. Şahıslara, toplumsal gıda tüketim çeşidi ve tölere edebilirlik göz önünde bulundurularak, OTTT uygulanmıştır.

Çalışmamızda kadınlar ve erkekler, yağlı bir diyet ile oluşturulan PPL seviyelerine göre düşük, orta ve yüksek şeklinde sınıflandırılarak düşük ve yüksek olan grupların PON1 enzim aktivite (paraoksonaz, arilesteraz, laktonaz) seviyeleri değerlendirildi.

Çalışmada, antropometrik değerler erkeklerde, kadınlardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Açlık lipid parametreleri kıyaslandığında da kadın ve erkeklerde anlamlı farklılıklar görülmektedir. Özellikle HDL-K düzeyleri beklenildiği üzere ve literatürle uyumlu olarak kadınlarda erkeklerden daha yüksektir ($P<0.001$). Çalışmamızda kadınların ve erkeklerin ayrı ayrı değerlendirilmesinin nedeni de bu parametrelerin ve diğer lipid parametrelerinin sağlıklı kadın ve erkeklerde farklılık göstermesiydi.

Yaptığımız çalışmada, postprandiyal TG düzeyleri kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. Bu literatürle de örtüşen bir sonuçtur. Kadın ve erkeklerde tokluk TG düzeyleri ve KAH 'lardan ölüm riski arasındaki ilişkinin incelendiği “Norwegian Counties Study” adlı çalışmada da aynı şekilde, kadınların postprandiyal TG düzeyleri erkeklere göre düşük bulunmuştur (115). Tokluk TG düzeyleri ve kalp krizi geçirme

riski arasındaki ilişkinin incelendiği Copenhagen çalışmasında da aynı yönde bulgular elde edilmiştir (116).

Zamana bağlı TG düzeylerinin değişimini gösteren grafikten elde edilen AUC değerleri de, beklendiği üzere kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak düşüktür.

KAH gelişim riski ile TG düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği birçok çalışmada hastalığa yakalanma riskinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu, dışlama kriteri olarak menopoz göz önünde bulundurulduğunda erkeklerde KAH'a yakalanma riskinin yüksek olduğu bulunmuştur (115, 116, 123, 124). Bizim çalışmamızda da erkekler kadınlara göre gerek biyokimyasal parametrelerde, gerekse PON1 enzim aktiviteleri açısından daha yüksek KAH riski taşıyan parametrelere sahip oldukları yönünde bulgular elde edildi.

Çalışmaya katılan kadınlar, AUC sıralamasına göre üç eşit gruba bölündüğünde, yaş, bel/kalça oranı, boy, ağırlık, BMI ve vücut yağ oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında, kadınlarda üst ve alt gruplarda anlamlı fark bulunmuştur. TG, TK ve LDL-K üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($P<0.05$). HDL-K ise alt gruba göre düşük olmakla beraber, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. TG düzeyleri ile HDL-K düzeyi arasında ters ilişki olduğu düşünüldüğünde, üst grupta HDL-K 'daki azalma beklenen bir sonuçtur. Çok daha fazla sayıda katılımcı ile gerçekleştirilen "Women's Health Study" adlı çalışmada, toplam 6 391 katılımcı, tokluk TG düzeylerine göre üç ayrı gruba bölünmüş ve bu üç grup çeşitli biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılmıştır (114). Buna göre; TK ve LDL-K düzeyleri üst grupta alt gruba göre yükseken, HDL-K düzeyleri üst grupta alt gruba göre düşük bulunmuştur. Yaptığımız çalışma sonucu elde ettiğimiz bulgular bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Büyük prospektif çalışmalardan biri olan "Norwegian Counties Study" adlı çalışmada 42 600 kadın ve 43 641 erkek, TG düzeyleri ve KAH riski açısından değerlendirilmiştir (115). Bu çalışmada, kadınlar ve erkekler TG düzeylerine göre beş ayrı gruba ayrılmıştır. Kadınların gruplar arası biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmelerine baktığımızda, TG seviyesinin yüksek olduğu gruplarda TK düzeylerinin de yüksek olduğu görülmektedir. "Copenhagen City Heart Study" adlı çalışmada ise toplam 7 587 kadın katılımcı, TG düzeylerine göre dört

gruba ayrılarak değerlendirilmiş, üst grubun TK düzeyleri alt gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (116). Wojczynski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise normal ve hipertrigliseridemik kadın ve erkek bireyler karşılaştırılmış, hipertrigliseridemik bireylerde, normal trigliseridemik bireylere göre LDL-K anlamlı olarak yüksekken, HDL-K anlamlı olarak düşük bulunmuştur (120).

Çalışmaya dahil olan erkekler AUC sıralamasına göre üç eşit gruba bölündüğünde, gruplar arasında antropometrik parametreler arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Buna göre, üst grupta, yaş, BMI ve vücut yağ oranı alt gruba göre anlamlı olarak yüksektir. Kadınlara benzer şekilde, erkeklerde de, lipid parametreleri üst grupta alt gruba göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur. TK ve LDL-K üst grupta yüksekken, HDL-K anlamlı olarak düşüktür. Benzer şekilde planlanmış ve daha fazla katılımcı ile gerçekleştirilmiş olan “Copenhagen City Heart Study” adlı çalışmada, toplam 6 394 erkek tokluk TG düzeylerine göre dört gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında, yaş, BMI ve TK düzeyleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Çalışmamızı destekler nitelikte, üst grupta her üç parametre de anlamlı olarak yüksektir (116). Kadın ve erkeklerde tokluk TG düzeyleri ve KAH ’dan ölüm riski arasındaki ilişkinin incelendiği “Norwegian Counties Study” adlı çalışmada da aynı yönde sonuçlar elde edilmiştir. TG düzeylerine göre beş alt gruba ayrılan erkeklerde, TG düzeyi en yüksek olan üst grupta TK düzeyi diğer gruplara göre farklı bulunmuştur (115).

Ateroskleroz gelişiminde LDL oksidasyonunun önemli rol oynadığı bilinmektedir. LDL’nin yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu açığa çıkan malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal gibi bileşiklerin apoB deki lizin rezidülerini modifiye edebileceği, bunun sonucunda da apoB’nin reseptörleri tarafından tanınamayacağı bildirilmiştir (121). Sonuçta o-LDL makrofajlarla alınarak köpük hücrelerin ve nihayetinde aterosklerozun ilk evresi olan yağlı çizgilenmenin oluşmasına neden olmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar HDL’nin plazma düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu ilişki HDL nin antiaterojenik ve antioksidan özelliklerinden kaynaklanmaktadır. HDL’nin yapısında bulunan, PON1 enzimi HDL’ye antioksidan özellik kazandırmakta ve LDL oksidasyonunu inhibe etmesini sağlamaktadır (90). PON1’in LDL oksidasyonunu inhibe ettiği *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla desteklenmiştir. Yapılan

çalışmalara göre o-LDL düzeyleri ile PON1 aktivitesi arasında ters bir ilişki bulunmaktadır (104).

PON1 paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitesi göstermektedir. PON1 enzim aktivitelerinin çeşitli faktörlere bağlı olarak değişim gösterdiği rapor edilmiştir. Bunlar arasında genetik faktörler (polimorfizm), çevresel faktörler, yaşam biçimi, yaş ve cinsiyet sayılabilir (125). Genetik faktörlere ek olarak farmakolojik ve diyet modülatörlerinin etkisi ile bireyler arasında PON1 aktivitesinin 40 kata kadar değişiklik gösterebileceği rapor edilmiştir (128). PON1 aktivitesine etki eden en önemli faktörlerden birinin de diyetdeki yağlar olduğu yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (10, 90, 126).

Çalışmamızda da PON1 aktivitelerinden özellikle paraoksonaz aktivitesi kişiler arasında önemli farklılıklar göstermekteydi, yukarıda belirtildiği gibi 40 kata kadar farklılık gösterebilen PON1 aktivitesi açısından polimorfizm bakılması ve PPD'deki polimorfizm dağılımlarının PON1 aktivitesiyle birlikte değerlendirilmesi bu farklılıklar açısından daha geniş bulgular elde etmemizi sağlayabilirdi.

Kalıntı lipoproteinlerin de LDL gibi aterogenezde rolleri olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Kalıntılıipoproteinlerin dolaşımında uzun süreli kalmasının oksidatif stresi artırıcı yönde bir etki yaptığı düşünüldüğünde, postprandiyal dönemde serum PON1 aktivitesinin değişimi de önem kazanmaktadır. Aviram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postprandiyal şilomikronlarda PON1 bulunduğu gösterilmiş, serum, HDL, VLDL ve şilomikronlarda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesine bakılmış, PON1 aktivitesinin, yüksek yağ ve yüksek karbohidrat içeren öğünden sonra serumda anlamlı olarak değişmediği görülmüştür. VLDL ve şilomikronlarda ise paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (127).

Yaptığımız çalışmada açlık paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılık göstermezken, laktonaz aktivitesi kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Paraoksonaz aktivitesinin postprandiyal dönemde zamana bağlı olarak değişimi incelendiğinde kadın ve

erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Bulduğumuz bu sonuç Aviram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyum göstermektedir.

Beer ve arkadaşları diyabetik hastalarda, postprandiyal periyotta paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerini değerlendirmiş ve karbohidrat ve yağdan zengin bir diyet uygulamışlardır (8). Buldukları sonuçlara göre diyabetli hastalarda arilesteraz aktivitesi; açlık saatine göre ikinci ve dördüncü saatlerde anlamlı olarak azaldığı, paraoksonaz aktivitesinde ise azalma olduğu fakat anlamlı olmadığı yönünde bulgular elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı bireyler üzerinde değerlendirilen PPL tablosunda arilesteraz aktivitesinde, kadınlarda ve erkeklerde, açlık saatine göre bir azalma olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı azalmanın, erkeklerdeki arilesteraz aktivitesinde olduğu kaydedildi. Yine paraoksonaz aktivitesinde kadınların ve erkeklerin birinci ve ikinci gruplarında bir farklılık gözlemlenmezken, postprandiyal TG düzeyi yüksek olan üçüncü gruplarında 0 ile 2 ve 4'üncü saatler arasında bir azalma olduğu fakat anlamlı olmadığını gösteren bulgular elde edilmiştir.

Postprandiyal dönemde zamana bağlı arilesteraz aktivitesi kadınlarda anlamlı bir değişim göstermezken, erkeklerde postprandiyal 4'üncü saatte açlık durumuna göre anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Laktonaz enziminin zamana bağlı değişimi de kadınlarda anlamlı değilken, erkeklerde postprandiyal dönemde 4 ve 6'ncı saatlerde anlamlı derecede artmıştır. Arilesteraz enziminin postprandiyal dönemde değişimlerini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (90, 127).

Çalışmamızdan farklı olarak diyetdeki yağın çeşidi ile PON1 aktivite değişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen, Sutherland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada okside lipidlerden zengin, kullanılmış yağ içeren (bayat yağ) bir öğünün ardından dört saatlik bir takip yapılmıştır ve 0'ncı saate oranla 4'ncü saatin sonunda arilesteraz enzim aktivitesinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir. Wallace ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, kadın ve erkeklerde, ısı ile muamele edilmiş zeytinyağı ve aspir yağı öğününün ardından açlık ve postprandiyal periyotta paraoksonaz aktivitesi ölçülmüştür. Bu çalışmaya göre kadınlarda zeytinyağı tüketimi sonrası postprandiyal periyotta PON1 aktivitesinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (126).

Farklı lipitlerin PON1 enzim aktivitesi üzerine etkisini gösteren hayvan deneyleri de vardır. Aterojenik diyet sonrası farelerde, PON1 aktivitesinin ve karaciğer mRNA düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Erkek Sprague-Dawley ratlara uygulanan doymuş yağlardan zengin diyet sonrası PON1 aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir. Tekli doymamış yağ içeren diyetle beslenen çeşitli hayvan modellerinde PON1 aktivitesinde belirgin bir artış olduğu kaydedilmiştir (10).

Yaptığımız çalışmada, AUC sıralamasına göre üç eşit gruba ayrılan kadınlarda, açlık paraoksonaz ve laktonaz enzim aktivitesinde, üst ve alt grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, arilesteraz enzim aktivitesi üst grupta, alt gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Uzamış PPL tablosuna sahip kişilerin bulunduğu üst grupta arilesteraz aktivitesinin yüksek bulunması artmış oksidatif strese karşı verilen bir cevap olarak düşünülebilir. Üst ve alt gruplarda, enzim aktivitelerinin postprandiyal dönemde zamana bağlı olarak değişimleri incelendiğinde, her iki grupta da anlamlı bir değişim olmadığı görülmektedir.

AUC sıralamasına göre ayrılan erkeklerde, üst ve alt grup arasında paraoksonaz, laktonaz ve arilesteraz aktiviteleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Paraoksonaz enzim aktivitesinin postprandiyal dönemde zamana bağlı değişimi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, üst grupta 6'ncı saat sonunda açlığa göre bir düşüş, alt grupta ise bir yükseliş görülmektedir. Bu da uzamış PPL ile PON1 enzim aktivitesi arasında ters bir ilişki olacağı düşüncesini destekler niteliktedir. Arilesteraz aktivitesinde zamana bağlı olarak her üç grupta da anlamlı bir değişim gözlenmemekle beraber üst grupta postprandiyal 4'üncü Saatte açlığa göre bir düşüş olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. Üst ve alt grupların her ikisinde de zamana bağlı olarak artan bir laktonaz aktivitesi görülmektedir. Çeşitli hasta gruplarında laktonaz aktivitesi çalışılmış olmakla beraber, postprandiyal dönemde değişimini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır (88).

Postprandiyal TG düzeylerine göre ayrılmış gruplarda PON1 enzim aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda, PPL tablosunda HDL yapısında bulunan PON1 enzim aktivitelerinden arilesteraz ve PON aktiviteyi, postprandiyal TG düzeyleri yüksek olan

bireylerde bir düşüş göstermiştir. PON1 enzim aktivitelerinin erkeklerde kadınlara göre daha düşük, anlamlı farklılık olarak erkeklerdeki laktonaz aktivitesinin kadınlara göre daha düşük olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir ($P<0.05$). Kadınlara oranla erkeklerdeki düşük PON1 enzim aktiviteleri, KAH açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünülmüş, kalp hastalıklarına yakalanma oranının erkeklerde yüksek oluşu da bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Yine erkeklerde bel/kalça oranı, vücut yağ yüzdesi, TG, TK, LDL-K gibi risk faktörü olarak belirlenen parametrelerin, PPL düzeyi yüksek olan üst grupta anlamlı olarak yüksek değerlerde çıkmış ($P<0.001$), anti-aterojenik olarak değerlendirilen HDL-K düzeyi ise alt gruba göre düşük çıkmıştır ($P<0.006$). Şaşırtıcı olarak erkeklerdeki postprandiyal peryotda, laktonaz aktivitesi alt ve üst grupların her ikisinde de anlamlı olarak artış göstermiş ve bu artış erkeklerde daha düşük olan laktonaz aktivitesinin lipemi tablosuna bir cevap olarak artıyor olabileceği fikrini vermiştir. Öte yandan dislipidemik sayılabilecek, postprandiyal TG düzeyleri yüksek olan kadınlarda KAH için risk faktörü olarak değerlendirilen TK ve LDL-K gibi lipid parametreleri postprandiyal TG düzeyleri yüksek olan üst grupta alt gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($P<0.05$). Erkeklerin PON1 aktivite düzeylerine paralel olarak, anlamlı olmamakla birlikte, kadınlardaki PON1 enzim aktivite düzeyleri de üst grupta alt gruba oranla yüksek çıkması ve üst grubun arilesteraz aktivitesinin anlamlı olarak alt gruptan yüksek çıkması ($P<0.022$) yine lipemik strese cevap niteliğinde PON1 aktivitesinde bir artış olabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Ayrıca yaptığımız ölçümlerde PON1 in HDL yapısında bulunması sebebiyle PON/HDL, arilesteraz/HDL ve laktonaz/HDL oranlarını değerlendirdiğimizde, kadınlar ile erkekler arasında arilesteraz/HDL ve laktonaz/HDL değerleri anlamlı çıkarken, PON/HDL oranı anlamlı farklılık göstermedi. Kadınlarda, yalnızca arilesteraz/HDL oranı yine üst grupta alt gruba göre yüksek çıktı ($P<0.024$). Erkeklerde ise üst grupta, arilesteraz/HDL ($P<0.004$) oranının yanı sıra laktonaz/HDL ($P<0.012$) oranı da anlamlı olarak alt gruptan yüksek çıkmış ve bu değerlerde yine PPL düzeyi yüksek olan bireylerde PON1 enzim aktivite artışının, uzamış lipemi tablosuna bir cevap niteliğinde olabileceğini düşündürmekte fakat literatürde bu durumla ilgili bir kaynak bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, PON1'in enzim aktivitesinde posprandiyal dislipideminin etkisinin olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda, erkeklerin PON1 aktivitesinin kadınlardan daha

düşük olduğu(arilesteraz aktivitesi anlamlı farklı), dislipidemik sayılabilecek bireylerde PON1 aktivitelerinin PPL düzeyi düşük olanlara oranla daha yüksek olduğu, postprandial peryotda PON1'in paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinde bir azalma, laktonaz aktivitesinde ise bir artış (erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı artış) olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. Gözlenen tüm bu değişiklikler, özellikle postprandial peryotda OTTT cevabı bozulmuş erkeklerde, aterojenik eğilim artışı ile ilgili olabileceği düşünölmüştür.

8. KAYNAKLAR

1. Charles H, Hennekens MD (1998). Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation* 97: 1095-1102.
2. Kumar V, Cotran S, Robbins SL (2000). *Robbins Basic Pathology*. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. İstanbul; 283-289.
3. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K (2003). TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Eriskinlerinde Kalp Sağlığı. *Argos İletisim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Sirketi, İstanbul*;10-23.
4. Lorber A, Pearson CM, Wrother L, et al (1964). Serum sulphhydryl determinations and significance in connective tissue diseases. *Ann Int Med* 61: 423- 434.
5. Cullen P, Funke H, Schulte H, Assmann G (1998). Lipoprotein and cardiovascular risk from genetics to CHD prevention. *European Heart Journal* 19: 5-11.
6. Whitaker J (1994). *Dr. Whitakers Guide to Natural Healing*. Rocklin CA: PrimaPublishing 192.
7. Calebresi L, Gomasaschi M, Francschini G (2003). Endothelial protection by high density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1724-31.
8. Beer S, Moren X, Ruiz J, W James R (2006). Postprandial modulation of serum paraoxonase activity and concentration in diabetic and non-diabetic subjects. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases* 16: 457-465.
9. Fuhrman B, Volkova N, Aviram M (2006). Postprandial serum triacylglycerols and oxidative stress in mice after consumption of fish oil, soy oil or olive oil: Possible role for paraoxonase-1 triacylglycerol lipase-like activity. *Nutrition* 22: 922–930.
10. Ferretti G, Bacchetti T (2012). Effect of dietary lipids on paraoxonase-1 activity and gene expression. *Nutritio Metabolism & Cardiovascular Diseases* 22: 88-94.
11. Rye KA, Clay MA, Barter PJ (1999). Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 145: 227-238.
12. Karpe F (1999). Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med* 246: 341-55.

13. Libby P (2001). The vascular biology of atherosclerosis In: Braunwald: heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. Braunwald E. 6th ed. Saunders Company, W. B. Philadelphia; 995-996.
14. Falk E, Fuster V (2001). Atherogenesis and its Determinants. Hurst's The Heart. 10th ed.. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division. USA; 1065-1093.
15. Davies MJ (2001). Pathology of Coronary Atherosclerosis. Hurst's The Heart. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division,10th ed. USA; 1095-1105.
16. O'Brien KD, Chait A (1994). The biology of the artery wall in atherogenesis. Med Clin North Am 78: 41-67.
17. Navab M, Fogelman AM, Berliner JA (1995). Pathogenesis of atherosclerosis. AM J Cardiol 76: 18-23.
18. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA (2000). Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer; implications for platelet-endothelial cell adhesion. Circulation 101: 1500-1502.
19. Ross R (1999). Atherosclerosis- an inflammatory disease. N Engl J Med 340: 115-126
20. Steinberg D (1997). Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation 9: 1062-1071.
21. Parthasarathy S (2000). Low density lipoproteins in atherogenesis. In Wilson P.W.F. Atlas of atherosclerosis. 2nd ed. Current Medicine, Philadelphia; 91-109.
22. Witztum JL (1994). The oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet 334: 793-795.
23. Witztum JL, Steinberg D (1991). Role of oxidized LDL in atherogenesis. J Clin Invest 88: 1785-1792.
24. Falk E, Shah P K, Fuster V (1995). Coronary plaque disruption. Circulation 9: 657-671
25. Kumar V, Cotran S, Robbins S L (2000) Robbins Basic Pathology. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul; 283-289.
26. Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JT, et al (1996) Human monocyteendothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Circulation 93: 1185-1193.

27. Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH, Stack RS, Morrissey JH, et al (1995). Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 91: 619-622.
28. Ball RY, Stower EC, Burton JH, Caiy NR (1995). Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipidcore of atheroma. *Atherosclerosis* 114: 45-54.
29. Raines EW, Ross R (1993). Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 69: 30-37.
30. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J (1993). Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 69: 377-381.
31. Salonen JT, Yla Hertkuala S, Yamamoto R, et al (1992). Autoantibody against oxidized LDL and prograssion of carotid atherosclerosis. *Lancet* 339: 883-887.
32. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen M, Alpers C (1996). Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 93: 672-682.
33. Lippincott – Publishers (2000). Atlas of Coroner Arterey Disease. Yelkovan Yayıncılık, İstanbul; 23-54.
34. Stocker R, Keaney JF Jr (2004). Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 84(4): 1381-478.
35. Öngen Z, Yılmaz Y (2006). Aterosklerozun Patogenezi. Türkiye klinikleri. *J Int Med Sci* 2(7): 1-9.
36. Steinbeg D (1997). A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherogenesis. *Atherosclerosis* 131: 5-7.
37. Asplund K (2002). Antioxidants vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systemic review. *J Intern Med* 251: 372-92.
38. Hornstra G, et al, (1998). Functional food science and the cardiovascular system. *Br J Nutr* 80: 113-146.
39. Onat A (1999). Türk kardioloji derneği koroner arter hastalığına yaklaşıım ve tedavi kavuzu, koroner arter hastalığında risk etmenlerini düzeltmenin etkinliği. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları* 27 (5): 272-285.
40. Heper C (2000). *Cardiologia 2000*, Alfa Basım Yayın Dağıtım Ltd. Sti, İstanbul; 21-58.

41. Çiftçi H (2006). Koroner arter hastalarının serum antioksidan vitamin ve bazı biyokimyasal bulguları ile beslenme durumlarının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, ANKARA.
42. Bowman BA, Russell RM (2001). Present Knowledge in Nutrition, VII. Baskı, ILSL Press. Washington DC; 650-665.
43. Bhagavan NY (2001). Medical Biochemistry. 4th edition. Academic Press, California; 429-440.
44. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell V (1993). Harper 'in Biyokimyası. Çeviren; Menteş G, Ersöz B, Barış Kitabevi, İstanbul; 292-303.
45. Zubay G (1993). Biochemistry. 3rd edition, Wm. C. Brown Publishers, Oxford, Melbourne; 641-651.
46. Nelson DL, Cox MM (2005). Lehninger: Biyokimyanın İlkeleri. Üçüncü baskıdan çeviri. Çeviri editörü: Kılıç N, PALME yayıncılık, Ankara; 805-808.
47. Henry N, Ginsberg MD (1998). Endocrinology and Metabolism Clinics of Nourth America. Lipoprotein Physiology 27: 3.
48. Jonathan R, Swanson BS, Thomas A, Pearson MD (2001). Screening family members at high risk for coronary disease. Am J Prev Med 20:1.
49. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR (2007). Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 3rd edition. Çeviri editörü: Ulukaya E, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 225-234.
50. Balaban F (2006). Fındığın aterojenik ve antiaterojenik parametreler üzerine etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, TRABZON.
51. Hevonoja T, Pentikainen, MO, Hyvonen MT, Kovanen PT, Ala Korpela M (2000). Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: Basis for understanding molecular changes in modified LDL. Biochimica et Biophysica Acta 1488: 189-210.
52. Yamaguchi Y, Kunitomo M, Haginaka J (2002). Assay methods of modified lipoproteins in plasma. Journal of Chromatography B 781: 313-330.
53. Nelson DL, Cox MM, (2005). Lehninger Principles of Biochemistry. 4th edition, W.H. Freeman and Company, New York; 821-825.
54. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R, Forum F, Board E (2003). High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. Atherosclerosis 168: 195-211.

55. Mahley W, Huang Y, Weisgraben K (2006). Putting cholesterol in its place: apoE and reverse cholesterol transport. *Journal of Clinical Investigation* 116: 1226-1229.
56. Maeda S, Nakanishi S, Yoneda M, Awaya T, Yamane K, Hirano T, Kohno N (2012). Associations between Small Dense LDL, HDL Subfractions (HDL2, HDL3) and Risk of Atherosclerosis in Japanese-Americans. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 19: 444-452.
57. Colvin PL, Parks JS (1999). Metabolism of high-density-lipoprotein subfractions. *Curr Opin Lipidol* 10: 309-14.
58. Ferretti G, Bacchetti T, Negre-Salvayre A, Salvayre R, Dousset N, Curatola G (2006). Structural modifications of HDL and functional consequences. *Atherosclerosis* 184: 1-7.
59. Garner B, Witting PK, Waldeck R, Christison JK, Raftery M (1998). Oxidation of High Density Lipoproteins. *The Journal of Biological Chemistry* 13: 6080-6087.
60. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Paromo SL, La Du BN (1998). Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraonase. *J Clin Invest* 101: 1581-90.
61. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN (1993). Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraonase. *Atherosclerosis* 104: 129-35.
62. Jiang XL, Li M, Zhou JG, Yang QB, Du LJ, Du J (2011). Plasma paraonase-1, oxidized low-density lipoprotein and lipid peroxidation levels in gout patients. *Cell Biochem Biophys* 61(2): 461-6.
63. Primo-Paromo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN (1996). The human serum paraonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 33: 498-507.
64. Yuan Zhao, Yushui Ma, Ying Fang, Lili Liu, Shengdi Wu, Da Fu, Xiaofeng Wang (2012). Association between PON1 activity and coronary heart disease risk: A meta-analysis based on 43 studies. *Molecular Genetics and Metabolism* 105: 141-148.
65. Li HL, Liu DP, Liang CC (2003). Paraonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med* 81: 766-79.
66. Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A et al. (2001). Paraonase-2 Deficiency Aggravates Atherosclerosis in Mice Despite Lower Apolipoprotein-B-containing Lipoproteins. *J Biol Chem* 281: 29491-500.

67. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN (1999). Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 2214-25.
68. Azarsız E, Sözmen EY (2000). Paraoksonaz ve Klinik Önemi. *Türk Biyokimya Dergisi* 25(3): 109-19.
69. Bayrak T, Bayrak A, Demirpençe E, Kılınç K (2005). Yeni bir kardiyovasküler belirteç adayı: paraoksonaz. *Hacettepe Tıp Dergisi* 36: 147-51.
70. Josse D, Xie W, Renault F, Rochu, D, Schopfer LM, Masson P At al. (1999). Identification of residues essential for human paraoxonase (PON1) arylesterase/organophosphatase activities. *Biochemistry* 38(9): 2816-25.
71. Deakin S, Leviev I, Gomaschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW (2002). Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J. Biol. Chem* 277: 4301–4308.
72. Oda MN, Bielicki JK, Berger T, Forte TM (2001). Cysteine substitutions in apolipoprotein AI primary structure modulate paraoxonase activity. *Biochemistry* 40: 1710-18.
73. La Du BN, Aviram M, Billecke S, et al. (1999). On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 119-120: 379-388.
74. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, et al. (2004). Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol* 11: 412-9.
75. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Conelly PW, Hegele RA (1996). Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 7: 69-76.
76. Zech R (2001). Entgiftung von organophosphaten durch phosphorylphosphatasen und Etalonamin. Bundesverwaltungsamt, Zentralstelle für Zivildschutz, Bonn; 70-71.
77. Rodrigo L, Hernandez F, Caballero L, Gil F, Pla A (2001). Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role. *Chem Biol Interact* 137: 123-137.
78. Walker CH, Mackness MI (1987). A-esterases and their role in regulating the toxicity of organophosphates. *Arch Toxicol* 60: 30-33.

79. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI (2001). Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 473-480.
80. Mertens A, Holvoet P (2001). Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 15: 2073-84.
81. Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al (2000). Human and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 101: 2510-17.
82. Kudchodkar BJ, Lacko AG, Dory L, Fungwe TV (2000). Dietary fat modulates serum paraoxonase 1 activity in rats. *J Nutr* 130: 2427-33.
83. Efrat M, Rosenblat M, Mahmood S, Vaya J, Aviram M (2009). Di-oleoyl phosphatidylcholine (PC-18:1) stimulates paraoxonase 1 (PON1) enzymatic and biological activities: in vitro and in vivo studies. *Atherosclerosis* 202: 461-9.
84. Cherki M, Derouiche A, Drissi A, El Messal M, Bamou Y, Idrissi- Ouadghiri A, et al (2005). Consumption of argan oil may have an antiatherogenic effect by improving paraoxonase activities and antioxidant status: intervention study in healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15: 352-60.
85. Tomas M, Senti M, Elosua R, Vila J, Sala J, Masia R, et al (2001). Interaction between the Gln-Arg 192 variants of the paraoxonase gene and oleic acid intake as a determinant of highdensity lipoprotein cholesterol and paraoxonase activity. *Eur J Pharmacol* 432: 121-8.
86. Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Gavilan E, Marin C, Fuentes F, Fernandez-Puebla RA, et al (2005). A carbohydrate-rich diet reduces LDL size in QQ homozygotes for the Gln 192Arg polymorphism of the paraoxonase 1 gene. *Lipids* 40: 471-6.
87. Freese R, Alfthan G, Jauhiainen M, Basu S, Erlund I, Salminen I, et al (2002). High intakes of vegetables, berries, and apples combined with a high intake of linoleic or oleic acid only slightly affect markers of lipid peroxidation and lipoprotein metabolism in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 76: 950-60.
88. Varatharajalu R, Garige M, Leckey LC, Gong M, Lakshman MR (2010). Betaine protects chronic alcohol and omega-3 PUFA-mediated down-regulations of PON1 gene, serum PON1 and homocysteine thiolactonase activities with restoration of liver GSH. *Alcohol Clin Exp Res* 34: 424-31.
89. De Roos NM, Schouten EG, Scheek LM, Van Tol A, Katan MB (2002). Replacement of dietary saturated fat with trans fat reduces serum paraoxonase activity in healthy men and women. *Metabolism* 51: 1534-7.

90. Sutherland WHF, Walker RJ, de Jong SA, van Rij AM, Phillips V, Walker HL (1999). Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 1340-7.
91. Mackness MI, Abbott CA, Arrol S, Durrington PN (1993). The role of high density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 294: 829-35.
92. Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al (2000). Human serum paraoxonase (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation* 101: 2510-17.
93. Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, Pahlman R, Alfthan G, Mutanen M (2002). Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis* 160: 425-32.
94. Balcı Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H (2004). Paraoksonaz. *Cerrahpasa Tıp Dergisi* 35: 78-82.
95. Hatemi AC, Cine N, Tabak L, Kıyan E, Ererel M, Çuhadaroglu C, Klyan A (2001). ACE I gene insertion/deletion polymorphism in patients with sarcoidosis. *Turkish Respiratory Journal* 2(2): 35-38.
96. Dragonov DI, La Du NB (2004). Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 369: 78-88.
97. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN (1991). Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. *Drug Metab Dispos* 19: 100-6.
98. Billecke S, Dragonov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN (2000). Human serum paraoxonases isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Met Dis* 28: 1335-1342.
99. Khersonsky O, Tawfik DS (2006). The Histidine 115-Histidine 134 dyad mediates the lactonase activity of mammalian serum paraoxonase. *J BioChem* 281: 7649-56.
100. Jakubowski H (2000). Calcium-dependent Human Serum Homocysteine Thiolactone Hydrolase *J Biol Chem* 275: 3957-62.
101. Beltowski J (2005). Protein homocysteinylation: A New Mechanism of atherogenesis. *Postepy Hig Med Dosw* 59: 392-404.
102. Ramírez-Vélez R (2011). Postprandial lipemia induces endothelial dysfunction and higher insulin resistance in healthy subjects. *Endocrinol Nutr* 58(10): 529-535.

103. Kim GJ, Sally DP, Anne M M (2012). Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 220: 22–33.
104. Mackness B, Mackness M, Aviram M, Paragh G (2008). *The Paraoxonases: Their Role in Disease Development and Xenobiotic Metabolism*. 1st ed. Published by Springer, PO Box 17, 3300 AA Dordrecht, The Netherlands; 130-135.
105. Senti M, Nogues X, Pedro-Botet J, Rubies-Prat J, Vidal-Barraquer F (1992). Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 85: 30-36.
106. Castro CM, De Bruin TWA, Wester Veld HE, Meijer E, Erkelens DW (1998). Delayed chylomicron remnant clearance in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Journal of Internal Medicine* 244:299–307.
107. Halkes CJM, van Dijk H, de Jaegere PPT, Plokker HWM, van der Helm Y, Erkelens DW, Cabezas MC (2001). Postprandial Increase of Complement Component 3 in Normolipidemic Patients With Coronary Artery Disease Effects of Expanded-Dose Simvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 1526-1530.
108. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope K L, Havel PJ, Okazaki M, Ai M, Tanaka A (2011). Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clinica Chimica Acta* 412: 1306–1318.
109. Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P, Mari'n C, Moreno JA, Go'mez P, Pe'rez-Jime'nez F (2006). Postprandial lipoprotein metabolism, genes and risk of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 17: 132–138.
110. Kawakami A, Yoshida M (2004). Remnant lipoproteins and atherogenesis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 12: 73-76.
111. Fujioka Y, Ishikova Y (2009). Remnant lipoproteins and atherogenesis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 16: 145-154.
112. Tanaka A (2004). Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 11: 322-329.
113. Lopez-Miranda J, Williams C, Lairon D (2007). Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *British Journal of Nutrition* 98: 458–473.
114. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM (2007). Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 298(3): 309-316.

115. Lindman AS, Veierød MB, Tverdal A, Pedersen JI, Selmer R (2010). Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study. *Eur J Epidemiol* 25: 789–798.
116. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Hansen AT (2007). Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 298(3): 299-308.
117. Van Oostrom AJ, Sijmonsma TP, Verseyden C, Jansen EH, de Koning EJ, Rabelink TJ, Cabezas MC (2003). Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. *J Lipid Res* 44: 576–583.
118. Patch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK et al (1992). Relation of triglycerides metabolism and coronary artery disease, Studies in the postprandial state. *Arterioscl Throm Vas* 12: 1336–1375.
119. Cortés B, Núñez I, Cofán M, R Gilabert, A Pérez-Heras, E Casals, Deulofeu R, Ros E (2006). Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 48: 1666-7.
120. Wojcynski MK, Glasser SP, Oberman A, Kabagambe EK, Hopkins PN, Tsai MY, Straka RJ, Ordovas JM, Arnett DK (2011). High-fat meal effect on LDL, HDL, and VLDL particle size and number in the genetics of lipid lowering drugs and diet network (GOLDN): an interventional study. *Lipids in Health and Disease* 10:181.
121. Steinberg D, Parthasathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL (1989). Beyond cholesterol Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *The New England Journal of Medicine* 320(14): 915-924.
122. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2004). Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific Region. *Circulation* 110: 2678-2686.
123. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, S Bingham, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V (2007). Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease : 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation* 115: 450-458.
124. Hokanson JE, Austin MA (1996). Plasmatriglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 3(2): 213-219.
125. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE (2005). Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology* 69: 541–550.

126. Wallace AJ, Sutherland WHF, JI Mann, Williams SM (2001). The effect of meals rich in thermally stressed olive and safflower oils on postprandial serum paraoxonase activity in patients with diabetes *European Journal of Clinical Nutrition* 55: 951–958.
127. Fuhrman B, Volkova N, Aviram M (2005). Paraoxonase 1 (PON1) is present in postprandial chylomicrons. *Atherosclerosis* 180: 55–61.
128. Richter RJ, Furlong CE (1999). Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics* 9(6): 745-53.
129. B, Paul JI, Hadjadj S, Durlach V, Vergés B, Attia N, Girard-Globa A, Drouin P (2001). Analysis of the postprandial lipid metabolism: use of a 3-point test. *Diabetes Metab* 27: 449-457.
130. Thomas AE, McKay DA, Cutlip MB (1976). A nomograph method for assessing body weight. *Am J Clin Nutr* 29: 302-304.
131. Singh D, Luis S (1995), Ethnic and gender consensus for the effect of waist-to-hip ratio on judgment of women's attractiveness. *Human Nature* 6: 51-65.

EKLER

9.1. Ek.1 Bilgi Formu Örneği

HASTA BİLGİ FORMU

AD:

SOYAD:

DOĞUM TARİHİ:/...../.....

CİNSİYET: ERKEK BAYAN

TEL:

BOY:m

KİLO:kg

BEL/KALÇA:/.....cm

TANSİYON:mmHg

SİĞARA: KULLANIYORUM KULLANMIYORUM

ALKOL: KULLANIYORUM KULLANMIYORUM

EGZERSİZ: HİÇ 1 KEZ 2 KEZ 2' DEN FAZLA

DİĞER:

DÜZENLİ KULLANDIĞINIZ BİR İLAÇ VAR MI?

HAYIR EVET

(ADI:.....)

HERHANGİBİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

OBEZİTE HİPERTANSİYON DİABET DİĞER

(.....)

AİLENİZDE HASTALIĞI OLAN BİRİ VAR MI?

OBEZİTE HİPERTANSİYON DİABET DİĞER

(.....)

YAKINLIK

DERECESİ:.....

9.2. Ek2. Onam Formu Örneği

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK
KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU

HASTA / DENEĞİN AYDINLATILMIŞ ONAMI

Ben Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütölmekte olan “Postprandiyal lipemide dolaşımdaki endotelial progenitor hücre (EPC) düzeyi ve bunun lipid düzeyi ile ilişkisi” adlı araştırmaya denek olarak katılmayı gönüllölükle kabul ediyorum.

Bana, Doç. Dr. Chan Örem tarafından yağlı yiyeceklerin vücuttan temizlenmesinin yani metabolizmasının kalp hastalıkları riski açısından önemli olduğu, bu metabolizmaya etki eden birçok faktörün bulunduğu düzenlenmesinin kalp hastalıklarından korunmada yararlı olacağı anlatıldı. Yapılacak olan bu çalışmada, yemek sonrası kan yağ değerlerimin gözlenebilmesi için, bana, yağdan zengin bir öğün (tost ekmeği (110 g), kaşar peyniri (100g) ve tereyağı (60 g) kullanılarak hazırlanan tost ve ayran) tüketeyeğim söylendi. Bu öğünün ardından, eğer yağ metabolizmam normal değil ise, kan yağ düzeylerimin normale getirilmesi için bana doktor tarafından uygun bir tedavi verileceğini ve kan yağlarım normale geldikten sonra, sonuçların tedavi öncesi ile karşılaştırılabilmesi için, tekrar aynı öğünü tüketeyeğimi biliyorum. Yağ metabolizmamın normal olması durumunda, işlemin burada sonlandırılacağı ve ikinci bir kez yağlı öğün almayacağımı biliyorum.

Yemek sonrası yağ metabolizmasının, damarlarda bulunan ve damar duvarının yapısının korunarak damar sertliği riskini azaltan özel hücreler ile ilgisinin araştırılacağı ve beklenen sonuçların alınması halinde, ben ve benim gibi kişilerin ileride karşılaşılabileceği bu risklerin azaltılmasında önemli bir adım atılmış olacağı tarafıma anlatıldı.

Araştırmanın herhangi bir yan etkisi veya tehlikesinin olmadığını biliyorum.

9.2. Ek2. Onam Formu Örneği (Devam)

Yağlı yemek sonrası, 6 saatlık süre ile bana verilen yiyecek dışında başka bir yiyecek yemem gerektiği ve biri aç karnına olmak üzere 4 kez kan alınacağı, daha sonra bu kanlarda, konu ile ilgili biyokimyasal analizler yapılacağı ve ilgili sonuçların tarafıma bildirileceği anlatıldı. Boyun damarı (Karotis Arter) kalınlığının ekokardiyografi ile değerlendirileceği tarafıma anlatıldı.

Araştırmanın herhangi bir döneminde doktoruma haber vererek araştırmadan çekilme hakkım olduğunu biliyorum. Araştırma süresince kendimle ilgili bir olumsuzluk hissettiğimde Prof. Dr. Asım Örem'e 532 450 86 60 nolu telefondan 24 saat ulaşabileceğimi biliyorum.

Araştırmanın 100 kişiyi kapsayan bir çalışma olduğunu biliyorum.

Araştırma sonuçlarının, eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında benim mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sırasında araştırma ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkisi olan herhangi bir sağlık sorunum olduğunda bu sorunun giderileceği güvencesi verildi. Gönüllü olarak katılmaya karar verdiğim araştırmanın ekonomik sorumluluğunun bana ait olmadığını biliyorum.

Bu açıklamaları anladım ve gönüllülikle bu onamı verdim. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum

Tanık / Vekil :	Hasta/Deneğin :
Adı Soyadı :	Adı Soyadı :
İmzası :	İmzası :
Telefonu :	Adresi. Telefon :

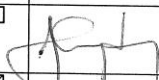
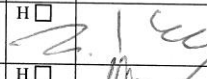
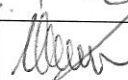
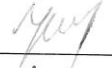



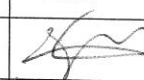
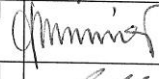
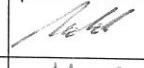
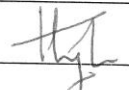
Aydınlatan Hekim Adı Soyadı ve İmzası:

ETİK KURUL ONAYI

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 9	Tarih: 04/06/2012	Prof.Dr.Asım ÖREM'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan Yük.Lis.öğr.Yahya ALTINKAYNAK'a ait "Postprandial Lipemide Serum Paraoksonaz 1 (PON1) Aktivitesinin İncelenmesi" başlıklı 2012/99 no'lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.
------------------------	--------------------	--------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Prof.Dr.S.Caner KARAHAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	Özel Yıldızlı Güven Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ümit ÇOBANOĞLU Üye:	Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Yüksel ALİYAZICIOĞLU Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.S. Murat KESİM Raportör:	Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hülya ULUSOY Üye:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Doç.Dr.Hafız AYDIN Üye:	Ortopedi ve Travmatoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer.	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ahmet TİRYAKI Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Doç.Dr.Gülay KARAGÜZEL Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Fatih Mehmet GÖKÇE Üye:	Fizyoloji	Rize Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Miraç ÇELİK Üye:	Hukuk	KTÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Tufan SAĞLAM Üye:	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest (Tekstil Mühendisi)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı :Altınkaynak, Yahya
Uyruğu : TC
Doğum Tarihi ve Yeri : 19.10.1984, Erzurum
Medeni Hali : Bekar
E-Posta :gokhanaltinkaynak@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	KTÜ- SABE, Tıbbi Biyokimya ABD	----
Lisans	Atatük Üniversitesi- Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü	2009
Lise	Erzurum Atatürk Lisesi	2001

YABANCI DİL

İngilizce